Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Re-evaluation Decision Document

RRD2002-01

Personal insect repellents containing DEET (N,N-diethyl-m-toluamide and related compounds)

The purpose of this Re-evaluation Decision Document is to notify registrants, pesticide regulatory officials and the Canadian public that the re-evaluation of the personal insect repellent DEET is now complete, to describe the reviews undertaken during the course of the re-evaluation and to present the regulatory decisions resulting from the re-evaluation.

(publié aussi en français)

April 15, 2002

This document is published by the Submission Coordination and Documentation Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

Health Canada Santé Canada

Canada

ISBN: 0-662-31923-0
Catalogue number: H113-6/2002-2E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2002

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Decision

This publication documents the conclusions of the Pest Management Regulatory Agency's re-evaluation of personal insect repellents containing DEET. The following is a brief summary of how the re-evaluation decisions apply to the safe use of DEET as an insect repellent for adults and children.

Children:

Children under 6 months of age

- DO NOT use personal insect repellents containing DEET on infants. (Advice unchanged)

Children aged 6 months to 2 years

- **In situations where a high risk of complications from insect bites exist, the use of one application per day of DEET may be considered for this age group.**
- **The least concentrated product (10% DEET or less) should be used. (New advice.)**
- The product should be applied sparingly and not be applied to the face and hands.
- Prolonged use should be avoided.

Children between 2-12 years of age

- **The least concentrated product (10% DEET or less) should be used.**
- **Do not apply more than three times per day. (New advice)** Do not apply to the face and hands.
- Prolonged use should be avoided.

Adults and Individuals 12 Years of Age or Older:

- **Products containing DEET at concentrations above 30% will no longer be acceptable for registration, based on a human health risk assessment that considered daily application of DEET over a prolonged period of time. Studies show that products with lower concentrations of DEET are as effective as the high concentration products, but they remain so for shorter periods of time. Products containing no more than a 30% concentration of DEET will provide adults with sufficient protection. (New advice)**

Table of Contents

1.0 Information used in re-evaluation 1

2.0 Regulatory history 1

3.0 The active substance, its properties, uses, proposed classification and labelling 2
- 3.1 Identity of the active substance 2
- 3.2 Identity of formulants in EPs 3
- 3.3 Methods of analysis 3
  - 3.3.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 3
  - 3.3.2 Method for formulation analysis 3

4.0 Classification and labelling of products 3

5.0 Effects having relevance to human health 6
- 5.1 Toxicology and metabolism 6
- 5.2 Consumer exposure and risk assessment 8
  - 5.2.1 Consumer exposure 9
  - 5.2.2 Acute dermal risk assessment 10
  - 5.2.3 Intermediate risk assessment 13
- 5.3 Conclusions 14
- 5.4 Consultations 14

6.0 Value assessment 16
- 6.1 Biology of pests 16
- 6.2 Medical importance 16
- 6.3 Relative importance of pests 17
- 6.4 Rationale for reassessment of value 17
- 6.5 Data review 17
  - 6.5.1 Methodology 17
  - 6.5.2 Criteria for inclusion of data 18
  - 6.5.3 Dosages of active ingredients 19
  - 6.5.4 Processing of data 19
  - 6.5.5 Results 20
- 6.6 Current pest management strategies 32
- 6.7 Potential alternative pest management strategies 32

7.0 Regulatory conclusions 33
- 7.1 DEET 33
  - 7.1.1 Safety 33
  - 7.1.2 Efficacy 33
- 7.2 DEET+sunscreen products 34

8.0 Label changes 34
8.1 Safety 34
8.2 Efficacy 34

9.0 Data deficiencies 35
9.1 Chemistry data 35
9.1.1 TGAI 35
9.1.2 EPs 35
9.2 Efficacy and value data 35

10.0 Implementation 36
10.1 Existing products containing >30% DEET 36
10.2 Existing combination DEET + sunscreen products 36
10.3 Existing products containing 30% or less DEET 37
10.4 New products containing 30% or less DEET 37

List of abbreviations 38

Appendix I
Required Label Statements for End-Use Products 39

1.0 Information used in re-evaluation

Registrants, pesticide regulatory officials and other interested parties were notified in June 1990 through Announcement Document A90-01, *Re-evaluation of Personal Insect Repellents*, of the Pesticides Directorate, Agriculture Canada, that such repellents would be re-evaluated under Section 19 of the Pest Control Products Regulations. The registrants of personal insect repellent products were asked to submit, within 6 months, indices to all known toxicology and efficacy studies on their products, plus copies for re-evaluation of any of the studies that had not already been submitted.

Eight active ingredients were named in the announcement, but only one of them will be considered in this report: DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide, diethyl toluamide or DTU). Separate documents have been issued on MGK Repellent 326 (di-*n*-propyl isocinchomeronate, or MGD), and MGK Synergist 264 (*n*-octyl bicycloheptene dicarboximide, or MGK) in personal insect repellents[1]. (The other uses of MGK Repellent 326 and MGK Synergist 264 in insecticide products are not under re-evaluation.) Of the five other active ingredients named in the announcement, three (citronyl, dimethyl phthalate and ethyl hexanediol) are no longer registered. The other two (oil of citronella and oil of lavender) are still used in registered personal repellents, but will be re-evaluated separately.

Additional data relevant to the health risk assessment were submitted by the DEET Issues Task Force (DITF) during the course of the re-evaluation. For the re-evaluation of efficacy and value, data submitted by the registrants were supplemented by unpublished reports from other bodies (e.g., Department of National Defence, universities), a survey of the literature up to 1995 and some later publications. Few of the uses of registered products were supported by original efficacy data supplied by the registrants. Even fewer products had data to show efficacy against groups of pests, other than mosquitoes and blackflies, and no product-specific efficacy data at all were found for some groups such as fleas and chigger mites.

The companies comprising the DITF and DEET Joint Venture asked that it be noted in this Re-evaluation Decision Document that they do not agree with some of the observations, analyses and conclusions that it contains.

2.0 Regulatory history

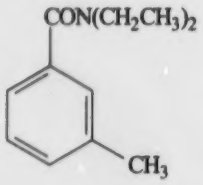
Personal insect repellents containing DEET have been registered in Canada since 1957. As of July 6, 2001 there were 127 registered end-use products (EPs) containing DEET, all personal insect repellents, from 41 registrants. Four of the products contained DEET in combination with MGK Synergist 264, and 13 contained DEET in combination with both MGK Repellent 326 and MGK Synergist 264.

---

1 see RRD2001-01, *Di-n-propyl isocinchomeronate (MGK Repellent 326)* and RRD2001-02, *n-Octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK Synergist 264)*

3.0 The active substance, its properties, uses, proposed classification and labelling

3.1 Identity of the active substance

Function	Insect repellent
Chemical names: International Union of Pure and Applied Chemistry Chemical Abstracts Service (CAS)	 *N,N*-diethyl-*m*-toluamide *N,N*-diethyl-3-methylbenzamide
CAS No.	134-62-3
Molecular formula	$C_{12}H_{17}NO$
Molecular weight	191.26
Structural formula	
Identity of relevant impurities of toxicological, environmental or other significance	Based on an evaluation of the beginning materials and the manufacturing process used, the Technical Grade Active Ingredient (TGAI) is not expected to contain toxic microcontaminants known to be Track-1 substances under the Toxic Substances Management Policy.

Registration numbers, purity and basic manufacturers		
Reg. No.	Purity of the TGAI	Basic manufacturer
18068	97.5% (nominal)	Morflex, Inc.
18091	97.5% (nominal)	McLaughlin Gormley King Co.
23785	95% (minimum)	Clariant Corporation

3.2 Identity of formulants in EPs

The specification forms on the files for EPs containing 7.5–75% DEET registered as of February 2000 were reviewed. (EPs with guarantees of 95–100% DEET were not included in the survey, because they have no formulants.)

Many of the specification forms were old, and most of them did not include the CAS numbers for formulants, which are now required.

Conclusion

New specification forms that meet the requirements stated in Regulatory Directive DIR98-03, *Chemistry Requirements for the Registration of a Manufacturing Concentrate or an End-Use Product*, will be required for all DEET EPs that meet the criteria for continued registration. Formulants will be subject to the criteria that will be outlined in the new formulants policy, the basics of which were published in Regulatory Proposal PRO2000-04, *Formulants Policy,* when it is implemented.

3.3 Methods of analysis

3.3.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured

Studies to determine the active ingredient and the significant structurally related impurities (content ≥ 0.1%) in the TGAI were submitted.

3.3.2 Method for formulation analysis

The analytical method for the determination of the active ingredient in the EPs was provided.

4.0 Classification and labelling of products

Two sources of technical DEET were registered (Reg. Nos. 18068 and 18091 for one source, Reg. No. 23785 for the other). There were two manufacturing intermediates containing DEET, MGK Repellent 326[2] and MGK Synergist 264[2] (Reg. Nos. 19647 and 21830), and one intermediate containing DEET and MGK Synergist 264 (Reg. No. 21984).

Of the 127 EPs containing DEET that were fully registered as of July 6, 2001, the most common formulations were pressurized sprays (37% of the products) and solutions, including undiluted liquids and pump sprays (also 37%). The water-based emulsions (22%), usually sold as creams or lotions, included three "extended duration" products, a term used for microencapsulated, microparticulate, polymer or any other formulations

---

2 As a part of the re-evaluation of personal insect repellents the manufacturer of MGK 264 and MGK 326 has agreed to voluntarily discontinue sale of these active ingredients for use in personal insect repellents.

designed to extend the residual action of the repellent. The four products classified as "impregnated fabrics" were all towelettes (tissues impregnated with DEET solutions). There was also one paste product containing DEET. Although 72% of the EPs contained 30% or less of technical DEET, 9% of the products consisted of undiluted technical DEET (shown as 95% DEET on some labels and 100% on others). There were 13 EPs that contained sunscreen compounds as well as DEET.

The English text of the labels of all the DEET EPs (as of July 6, 2001) includes the claim that they repel mosquitoes, and nearly all of them are claimed to repel black flies. Many of them are also claimed to repel fleas, ticks, stable flies and chiggers (Table 1). The identity of these taxa is generally agreed and understood. The labels of some products, however, have claims that are either too general (e.g., 'biting flies,' 'flies') or ambiguous (e.g., 'gnats,' 'sand flies,' 'midges'). An earlier survey of pest names in the French text of labels revealed that, for many products, the names used were also vague or ambiguous (Table 1).

In a 1999 survey of the label text of DEET EPs, precise dosage instructions (e.g., "apply 6–8/8–10 drops," "impregnate with amount of repellent recommended") were found on only 3% of the labels. Most other products had imprecise instructions (e.g., "Apply a thin layer," "Spray clothing and exposed skin"). The labels of 22% of the products had precise claims of how long their protection would last, ranging from 1 to 8 h against mosquitoes for repellents applied to the skin. The labels of another 20% of the products had vaguer claims (e.g., "lasts for hours"), 19% said "repeat application as required" and 36%, the largest group, had no claims as to the duration of protection. Thus, the labels of many registered products had no precise dosage instructions, nor any protection time claims with which the available efficacy data could be compared.

Table 1 Numbers of repellent products registered (as of July 6, 2001) by active ingredient, and groups of pests against which repellency is claimed in the English text of labels. (Numbers in each column should not be added together, because most products claim repellency against more than one group of pests.)

Pest name in English label text (2000)**	Active code*			Total pests	Percent of total	Equivalent names in French text of labels (1996 survey)**
	DTU	DTU + MGD + MGK	DTU + MGK			
Mosquitoes	110	13	4	127	100	**Moustiques, Maringouins**
Gnats	32	5	2	39	30.7	Cousins, Thrips
Black Flies	103	8	4	115	90.6	**Mouches noires, Simulies**
Biting Midges	17	4	2	23	18.1	**Brûlots**
Sand Flies	22	1	1	24	18.9	Phlebotomes, Mouches des sables
Midges	4	0	0	4	3.1	Moucherons, Freions
Deer Flies	8	0	1	9	7.1	**Mouches à chevreuil, Chrysops,** Taons
Stable Flies	27	3	1	31	24.4	**Mouches piquantes des étables**
Biting Flies	5	1	0	6	4.7	Mouches piquantes
Flies	3	0	0	3	2.3	Mouches
Fleas	56	7	4	67	52.8	**Puces**
Biting Insects	1	0	0	1	0.8	Insectes piquants
Insects	2	0	1	3	2.4	Insectes
Chiggers	35	2	1	38	29.9	**Aoûtats, Rougets,** Chiques, Mites
Ticks	68	8	3	79	62.2	**Tiques**
American Dog Tick	1	0	0	1	0.8	**Tique américaine du chien**
Brown Dog Tick	1	0	0	1	0.8	**Tique sanguine,** Tique brune du chien
Total products	110	13	4	127	—	
% of total	86.6	10.2	3.1	99.9	—	

* DTU, *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET); MGD, di-*N*-propyl isocinchomeronate (MGK Repellent 326); MGK, *n*-octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK Synergist 264).

** Currently acceptable English and French common names for bloodsucking Arthropods that occur in Canada are shown in **bold**. Names not shown in bold will no longer be acceptable on the labels of personal insect repellents because they are too general (e.g., gnats, biting flies, biting insects) or mistranslated (e.g., chiques, freions, mites, thrips) or because the arthropods named are not pests in Canada (e.g., sand flies) or do not feed on blood at all (e.g., midges).

5.0 Effects having relevance to human health

5.1 Toxicology and metabolism

In rats, DEET was rapidly and extensively absorbed and widely distributed into all tissues following oral dose administration. Absorption was much slower after dermal dosing; blood levels of total radioactivity during the first 24 h post-dosing and tissue levels of total radioactivity at the time of peak blood levels were more than an order of magnitude lower following dermal dose administration than those seen following a comparable oral dose. At the time of peak blood concentrations, the highest non-dose site tissue concentrations occurred in the kidneys, regardless of the route of administration. DEET was rapidly eliminated, primarily in the urine. Elimination in the feces ranged from 3 to 7% of the administered dose and no appreciable amount of DEET was expired in air as volatiles. DEET did not bioaccumulate in tissues. DEET was fully metabolized, with two major urinary metabolites identified as an oxidized derivative of DEET as well as an oxidized and dealkylated derivative. No significant differences in absorption, distribution, metabolism or excretion were evident between males and females following oral or dermal administration. The rate of elimination was increased in rats that received multiple oral doses of DEET, suggesting that DEET induced the liver microsomal enzyme system.

In laboratory animals, DEET was of low acute toxicity via the oral, dermal and inhalation routes of exposure. The lowest acutely lethal oral dose was 750 mg/kg in the pregnant female rat in a developmental toxicity study. Based on a comparison of acute doses that result in 50% mortality, females appeared slightly more sensitive than males and young animals appeared more sensitive to high acute oral exposures than adults. Clinical signs of toxicity at near lethal doses included ataxia, tremors, prostration, lack of balance, convulsions, chromodacryorrhea (rat), lethargy (rat, rabbit) and hind limb extension (rabbit). DEET was a moderate but reversible eye irritant, and a slight dermal irritant in rabbits. While DEET did not elicit skin sensitization reactions in guinea pigs, there are indications that, in rare cases, allergic skin reactions may develop in humans.

In both short- and long-term repeat-dosing toxicity studies, the most common treatment-related effects were reduced body-weight gain and food consumption and liver and kidney effects. Reduced body-weight gain was the most sensitive indicator of toxicity regardless of the species and route of exposure (oral or dermal). Rats and hamsters were comparably sensitive to DEET following short-term dietary exposure. The lowest observed adverse effect levels ranged from 300 to 500 mg/kg bw/d based on reduced terminal body weights ($\leq$10%). Long-term exposure in rats, mice and dogs did not significantly increase toxicity. Mice appear to be less sensitive to the effects of DEET than rats. DEET was not found to be mutagenic, nor was it carcinogenic in either rats or mice.

In male rats, kidney lesions, including hyaline droplet formation and granular cast accumulation in the renal tubules, chronic inflammation and tubular epithelial regeneration, were often noted following subchronic oral and dermal dosing. This renal pathology was shown to be associated with an accumulation of $\alpha_{2\mu}$-globulin accumulation

in renal tubules that occurs uniquely in male rats. Since humans do not produce $\alpha_{2\mu}$-globulin, this syndrome of kidney lesions is not considered relevant to humans; therefore, these findings were not considered in the setting of no observed adverse effect levels (NOAELs) in the toxicity studies.

Kidney weights were also variably affected in rats, mice and micropigs; this was associated with possible kidney pathology only at high doses in female rats following subchronic dermal dosing. Increased liver weights following subchronic or chronic dosing regimens in rats, mice and micropigs were considered a nonadverse, adaptive response and were not considered in the setting of the NOAELs. Other findings for which the incidence was higher than the controls in mice at high doses included lymphoid hyperplasia of the spleen and mesenteric lymph node and inflammation of the salivary gland and urinary bladder after chronic exposure.

No adverse reproductive toxicity was observed in rats over two generations, although in hamsters, testes and epididymides weights were reduced, with testicular tubular degeneration and cellular debris in the lumen of the epididymides noted after subchronic exposure. In the two-generation reproductive toxicity study, parental toxicity (reduced body-weight gain and food consumption) was observed in the high dose males and females in the second (F_1) generation only. Effects in young rats were restricted to reductions in body-weight gain in both generations (F_1 and F_2) of pups; this effect occurred in the high dose group only during the lactation period when maternal intake of DEET was increased up to twice the premating dose level.

No teratogenicity or age-related sensitivity was observed in either rat or rabbit developmental studies. Minor developmental effects were observed in both rats (decreased fetal body weights and delayed ossification) and rabbits (delayed ossification), but only at maternally toxic dose levels. In rats, maternal toxicity included mortality, clinical signs of toxicity and reduced body-weight gain. In rabbits, maternal toxicity included reduced body-weight gain and food consumption. Although the acute lethality studies suggested an age-related sensitivity at high doses, no evidence for such a sensitivity was seen in the remainder of the database.

While DEET was not a selective neurotoxicant in rats, effects on a few functional observational behavioural parameters were noted in neurotoxicity studies. Acute exposure at 500 mg/kg bw resulted in decreased motor activity, tremors, increased vocalizations, piloerection and slowed reaction to induced pain either 1 or 24 h after exposure or both. No neuropathology was observed at nonlethal doses. Chronic exposure to second generation rats selected from the reproductive toxicity study resulted in increased motor activity only at systemically toxic doses.

As with other common household products, many DEET-related calls to Poison Control Centres involved young children less than 6 years of age who had accidentally ingested DEET products. This is likely indicative of product accessibility rather than increased susceptibility to toxicity. Incidence data for all age groups, including cases of oral ingestion by young children, showed that most poisoning incidents were asymptomatic or

of minor significance. Those incidents resulting from a dermal exposure usually involved eye or skin irritation. Although rare, neurotoxic symptoms have occurred in humans and include nausea, vomiting, headache, lethargy, weakness, seizures, tremors, numbness, dizziness and fainting; the few fatal cases, including those that involved children, generally followed excessive or repeated exposure. This data did not clearly identify product concentrations of concern. Given the extensive use of DEET, the reports of adverse outcomes associated with DEET are infrequent. Proposed regulatory limitations and label improvement recommendations will help to ensure that adverse outcomes following the use of DEET will be even less frequent.

5.2 Consumer exposure and risk assessment

For all populations, two exposure scenarios were identified: acute (occasional use) and intermediate (prolonged use) dermal exposure. For toddlers aged 6 months to 2 years, one additional exposure scenario was identified: nondietary oral exposure resulting from the transfer of residues from the skin to the mouth during hand-to-mouth activities. Significant exposure from the inhalation route was not anticipated for any population. Since age-related susceptibility was not regarded as a significant concern for DEET, the toxicological end points used in the acute and intermediate-term dermal risk assessments were considered to be applicable to all populations, including children aged 6 months through 12 years.

For the acute dermal risk assessment, no appropriate acute dermal study that adequately assessed neurotoxic parameters was available. The most sensitive indicator of toxicity following an acute oral exposure was seen in the neurotoxicity study in rats following a single oral dose. The NOAEL in this study was 200 mg/kg bw and was based on behavioural and clinical observations at 500 mg/kg bw in males and females at 1 and 24 h post-dosing. A standard 100-fold margin of exposure (MOE) is required; this accounts for extrapolation between species (10-fold) and variability within the human population (10-fold).

For the intermediate-term dermal risk assessment, the most relevant toxicity end point was the NOAEL of 300 mg/kg bw/d from the 90-d rat dermal toxicity study, based on decreased body-weight gain in males and marginal renal pathology in females at 1000 mg/kg bw/d. This end point was selected because it represents the most sensitive indicator of toxicity following repeated dosing and was derived from a study that used the dermal route of exposure. The standard 100-fold MOE is required for this end point.

For the acute incidental (nondietary) oral exposure in children aged 6 months to 2 years, the end point and MOE used for the above acute dermal risk assessment was also considered the most appropriate end point, since it was derived from an acute study using the relevant route of exposure (oral) and assessed the most sensitive acute end point (neurotoxicity). Again, since children are not considered to be more sensitive to the effects of DEET, no additional uncertainty or safety factors above and beyond the standard 100-fold MOE were warranted in risk assessment.

5.2.1 Consumer exposure

Consumer exposure potential was estimated using survey data and a usage study. The usage study involved over 540 subjects including men, women and children and took place in three locations in the U.S. (Wisconsin, Oregon, Florida). The weight of the product container was recorded pre and post application, with the difference providing an estimate of the amount of product used per application. There was not a significant difference between population groups (e.g., men vs. women vs. children) in the amount of product applied during a single use. Differences were, however, noted in the amount of product applied depending on product type. Aerosols were found to be the most frequently selected and also resulted in the highest amount of product applied. The estimated average amount of product applied (3.7 g product/person per application), however, was based on all formulation types. An exception to this was made for products with 100% DEET, as the majority of these products are either pumps or liquids. In these cases, the estimated average amount of product applied was 2.3 g product/person per application.

Dermal exposure estimates for adults and children were calculated for typical use (one application per day) or high-end use (2–3 applications per day depending on protection time and assuming 12 h of protection would be needed). The timing of reapplication was based on the protection time attributed to a given concentration of DEET (e.g., a 50% DEET product has an average protection time of 7.5 h; therefore, it was assumed the product would be reapplied after 7.5 h). The default body weights used in the assessment were 70 kg for the average adult (male and female) and 27 kg for children 2–12 years of age.

The assessment of exposure to toddlers (children aged 6 months to 2 years) quantified dermal exposure and incidental nondietary ingestion (resulting from hand-to-mouth contact). For dermal exposure, there were no population-specific use data for toddlers. Therefore, the total amount of DEET applied (grams product per person per application) was assumed to be the same as that calculated for adults and children. As the body surface areas for toddlers are significantly lower than those of adults and children aged 2–12, this estimate of total product applied is considered to be conservative. As in the adult and child assessment, toddler exposure estimates were calculated for typical use (one application per day) or a high-end use (2–3 applications per day depending on protection time and assuming 12 h of protection is needed). A default body weight of 10.2 kg was used for children 6 months to 2 years of age using the average values for male and female children.

Toddlers (6 months to 2 years) could also be exposed to DEET via the oral route through hand-to-mouth contact. Although the proposed label instructions prohibit direct application to the hands of toddlers, it was assumed that DEET from treated areas of skin could be transferred to the hands and subsequently ingested through hand-to-mouth activities. A method to quantify exposure from this pathway was derived using some of the principles of the 1997 U.S. Environmental Protection Agency (EPA) draft *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessment*. This assumed that 1 mg/cm^2

of product was present on the skin over a given area and that 100% of the DEET is transferred to the hands upon contact (i.e., hands would then have 1 mg/cm^2 product). It is then assumed that each oral exposure event involves the child placing the palmar surface of three fingers of one hand (20 cm^2 surface area) into their mouth. A saliva extraction factor of 0.5 (50%) was applied to determine the quantity of product extracted from the hand. The total oral ingestion resulting from single or multiple hand-to-mouth events was then calculated.

Combination sunscreen and DEET products were assessed separately. As sunscreens require frequent and liberal application, combination sunscreen and DEET products would be applied in a manner inconsistent with other DEET products. In the exposure assessment of these products, an application rate for sunscreens of 2 mg product/cm^2 was assumed to be applied to exposed skin (upper and lower arms, upper and lower legs, hands and face), where the area of exposed skin was estimated to be 10 000 cm^2 for adults and 5 000 cm^2 for children. This results in total exposure estimates of 20 g product/adult per application and 10 g product/child per application.

5.2.2 Acute dermal risk assessment

In a standard risk assessment, exposure estimates are compared directly to the toxicological end points to derive an MOE. In the case of DEET, however, due to the high exposure estimates resulting from the mode of use (i.e., direct application to skin), a novel approach was used to refine the risk assessment. The acute oral NOAEL was converted to a dermal equivalent NOAEL by comparing pharmacokinetic data from rats following oral and dermal dosing. Several studies were available that measured DEET (and in some cases also its metabolites) in plasma following oral and dermal dosing.

In one set of studies, levels of radioactivity were quantified in blood for 24 h following oral and dermal dosing at 100 mg/kg bw with ^{14}C-DEET. For oral dosing, sex-related differences were seen in the time to peak blood levels of radioactivity (30 min in males and 2 h in females) and the mean peak blood levels of radioactivity (40.2 μg DEET equivalents/mL for males and 27.2 μg DEET equivalents/mL for females). After dermal dosing, no definitive peaks in DEET blood level were observed in either the male or female rats. The mean peak blood levels following dermal dosing were estimated to be 1.8 μg DEET equivalents/mL in males and 1.4 μg DEET equivalents/mL in females. The time to peak was difficult to ascertain, however, it was estimated to be approximately 2 h in males (the blood value at this time was similar to mean blood values from hours 1 to 4) and 3 h in females (the mean peak blood value was similar to values between 1 and 6 h).

Two other rat studies that quantified only parent DEET in plasma following a single oral dose of 200 mg/kg bw DEET demonstrated opposite sex-related trends for DEET in plasma (i.e., females demonstrated higher peaks than males). The results from one of the studies were extremely variable, which was possibly attributed to improper dose administration, and were therefore not given further consideration. In the second study, the mean peak plasma levels occurred at 0.5 h in both males and females; the mean peak

values at this time were 7.1 μg/mL for males and 15.2 μg/mL for females. Complete elimination of parent DEET from plasma occurred between 12 and 24 h.

Another study examined parent DEET in plasma in rats following a single or five consecutive daily dermal doses of 1000 mg/kg bw. The application site remained uncovered and was not washed or wiped off between applications. As in the previous two oral dose rat studies, the female plasma values were consistently higher than the male plasma values following single and consecutive doses. Following a single dose, the peak plasma level in males was 5.6 μg/mL, 4 h post-dosing; in females, it was 26.6 μg/mL, 8 h post-dosing. Following five consecutive daily doses, the time to mean peak values was 8 h for both males and females; the mean peak values were 4.8 μg/mL in males and 17.4 μg/mL in females.

DEET concentrations in plasma following oral or dermal dosing were also examined in other species. Gelatin capsules of DEET (75 mg/kg bw/d) were administered to Beagle dogs for 4 consecutive days. Unlike the rat, there were no sex-related differences in peak plasma levels. On day 1, the highest mean plasma level was 18.3 μg/mL for males, whereas the highest mean plasma level for females was 14.0 μg/mL. Repeated oral administration over 4 days did not result in significantly different plasma levels in either the male or female dogs, with mean peak plasma levels reported as 14.2 μg/mL for males and 12.5 μg/mL for females. Parent DEET was eliminated from the plasma by 6 h.

Plasma levels of DEET were also monitored in human volunteers following dermal application using a single application as well as after 4 consecutive days of applications. Approximately 3 g (62 mg/kg bw/d) of undiluted DEET was applied topically to three females and 4 g (57 mg/kg bw/d) was applied to three males once a day for 4 consecutive days. The application areas included one arm and both legs. The application sites were left uncovered for 8 h, after which time the treatment site was washed with soap and water. DEET plasma levels increased gradually during the exposure period and reached a maximum immediately before or shortly after showering, with time to peak plasma levels generally being reported as 8–9 h. The mean peak plasma values on day 1 were 0.43 μg/mL for females and 0.62 μg/mL for males. A similar trend of slightly higher male plasma levels was noted in the day 4 values as well, with the mean peak plasma levels being reported as 0.25 μg/mL for females and 0.49 μg/mL for males. This sex difference is opposite to what was noted in all of the rat DEET plasma level studies (i.e., those studies that measured parent DEET rather than total radioactivity). The DEET plasma concentrations were below the limit of quantification within 24 h after application.

Since exposure is primarily dermal and the acute risk assessment is based on an acute oral NOAEL obtained from a rat toxicity study, peak plasma or blood levels in the rat following oral and dermal dosing were compared to derive an oral to dermal conversion factor. There was considerable variability, however, in potential conversion factors that could be derived depending on the data selected. Based on the study examining radiolabelled DEET at equivalent oral and dermal dose levels, ratios ranging from 19 for males (27.2 vs. 1.4 μg/mL) to 22 for females (40.2 vs. 1.8 μg/mL) were derived. The

other studies that measured only parent DEET in plasma did not use equivalent dosing levels; therefore, the plasma values were corrected to account for this difference, assuming plasma concentration changes linearly with dose. In these studies, the resulting oral to dermal peak plasma ratios were 2.9 for females (15.2 vs. 5.3 μg/mL) and 6.4 for males (7.1 vs. 1.1 μg/mL). Given some of the inconsistencies in the rat blood level studies (e.g., sex differences appeared in some studies, but not in others; the unknown nature of the radioactivity measured in one study), a conservative approach using the lower ratios developed on the basis of measured levels of parent DEET was considered the most appropriate. Pooling the male and female ratios resulted in a final conversion factor of approximately 5. This value is multiplied by the NOAEL of the acute oral neurotoxicity study to derive a dermal equivalent in the acute risk assessment.

In addition to the conversion of the acute oral NOAEL to a dermal equivalent, a further refinement to the risk assessment was incorporated. Numerous studies estimating the dermal absorption of DEET in humans and rats have demonstrated that there is approximately a 5-fold difference in DEET dermal absorption in rats (38.5% on average) and humans (7.5% on average). This 5-fold correction was factored into both the acute and intermediate risk assessment.

Based on the two factors, the acute dermal MOE was calculated using the following equation:

$$\text{Acute MOE} = \frac{\text{Acute oral NOAEL} \times \text{5 (rat oral-to-dermal conversion factor)} \times \text{5 (rat-to-human dermal absorption correction factor)}}{\text{human dermal exposure}}$$

Using this approach and the dermal exposure levels calculated for adults and children, the acute risk assessment resulted in acceptable MOEs for adults for all concentrations of DEET products for both single and multiple applications per day. For children, acceptable MOEs were obtained for products up to 35% DEET for a single application per day. For multiple applications per day, however, only products up to 10% DEET were acceptable.

Acute risk assessments were also performed for combination DEET+sunscreen products for adults and children. Unacceptable MOEs were obtained for these products for both adults and children using multiple applications per day.

The toddler risk assessment was considered separately from the adult and child risk assessment. This assessment requires the combination of exposure from two routes: dermal and oral (nondietary ingestion associated with hand-to-mouth contact). The dermal risk assessment is performed in the same manner as for adults and children (i.e., the oral NOAEL of 200 mg/kg bw/d is transformed to a dermal equivalent by multiplying it by 5 and corrected for differences in rat and human dermal absorption by multiplying it again by 5). For the risk assessment of the nondietary route of exposure, however, the NOAEL derived from the acute neurotoxicity study may be used directly with the estimated oral exposure to calculate an MOE (i.e., no route-to-route

extrapolation is necessary, as the oral route that was used in the study is representative of the route of exposure). In quantitative risk assessments, the risks associated with separate routes of exposure are combined if the toxicological end point is common to both routes of exposure. In the case of the toddler risk assessment for DEET, the risks associated with the dermal route of exposure are combined with that associated with the oral route (hand-to-mouth) of exposure, as the toxicological end point for each route is the same. The risks are combined using the following equation (where MOE_T is the margin of exposure for toddlers):

$$MOE_T = \frac{1}{\frac{1}{MOE_{Oral}} + \frac{1}{MOE_{Dermal}}}$$

Combined MOEs were calculated for all concentrations of formulation and for single and multiple (within a day) dermal application scenarios. Based on a single application per day, adequate MOEs are achieved for approximately 6–8 hand-to-mouth events for products containing up to 10% DEET. When products with concentrations of 15% or greater are examined, inadequate MOEs are obtained based only on the dermal assessment (i.e., not considering any hand-to-mouth events). When multiple dermal applications within a day are considered, inadequate MOEs are obtained for all concentrations.

5.2.3 Intermediate risk assessment

DEET may also be used on a daily basis for a prolonged period. The MOEs for intermediate dermal exposure for various DEET products for children and adults were calculated using the 90-d dermal rat NOAEL of 300 mg/kg bw/d and correcting for the difference in dermal absorption between rats and humans using the dermal absorption correction factor of 5. The intermediate MOE was calculated using the following equation:

$$\text{Intermediate MOE} = \frac{\text{intermediate dermal NOAEL} \times 5 \text{ (rat-to-human dermal absorption correction factor)}}{\text{human dermal exposure}}$$

Based on this approach, acceptable MOEs are only obtained for adults with products having concentrations of 30% DEET and less. For children, acceptable MOEs are only obtained for products containing 10% or less DEET. Inadequate MOEs were obtained for combination DEET+sunscreen products for both adults and children. For toddlers, inadequate intermediate-term MOEs were obtained for all concentrations of DEET products.

5.3 Conclusions

Based on the MOEs for this risk assessment, some restrictions on DEET products are required. Products with greater than 30% DEET resulted in inadequate intermediate-term MOEs for adults and, as such, products should be restricted to concentrations of 30% and less.

For children (2–12 years), acceptable acute and intermediate-term MOEs were only derived for products with up to and including 10% DEET. Based on these results, only products containing 10% DEET or less are acceptable for use on children.

For toddlers, acute MOEs were only acceptable for a single application of products with up to 10% DEET; however, intermediate-term MOEs were inadequate at all concentrations of DEET. As such, all products should carry a statement that reads: "In 6 month to 2 year olds, do not apply more than once a day."

A risk assessment was not performed for children under 6 months of age, since it is assumed that nonchemical measures can be utilized to protect this population from biting pressures. Consequently, all products should carry the statement: "DO NOT USE on infants less than 6 months of age."

Based on the human incident data, it is recommended that all labels be standardized with respect to First Aid statements.

As insufficient data were provided to determine exposure to DEET when wearing DEET-impregnated clothing, an MOE cannot be determined. Exposure to these products, however, should not result in a greater potential exposure than products of the same concentration applied directly to the skin. As such, the same recommendations should be applied to these products.

With respect to combination DEET+sunscreen products, required label statements for DEET products vs. sunscreen products present difficulties. The statement "apply liberally/generously" is a label requirement for primary sunburn protectants, whereas the statement "apply sparingly" is a DEET label requirement. The acute MOEs for 10% DEET+sunscreen products are adequate for adults and children based on a single application, however, when multiple applications are considered, MOEs do not reach the target value of 100. The intermediate-term risk assessments results in inadequate MOEs for DEET and sunscreens containing 10% DEET or more. The combination products should be discontinued.

5.4 Consultations

The draft risk assessment for DEET was provided to the DITF for comment. In a detailed response, the DITF identified several main areas of concern they had regarding the draft risk assessment for DEET. Primarily, the DITF disagreed with the NOAEL established for the 90-d dermal toxicity study used in the intermediate-term risk assessment. They

also disagreed with the method used to generate the conversion factor to derive a dermal equivalent NOAEL from the acute neurotoxicity study that was used in the acute dermal risk assessment. Instead they proposed several alternative approaches to performing the acute risk assessment.

In addition to the comments received from the DITF and in light of the complexities of the DEET risk assessments, the PMRA also sought the input of a Scientific Advisory Panel (SAP). The SAP, comprised of five representatives of the Canadian Pediatric Society, was asked to address specific questions relating to the data used in the risk assessments and was also asked to comment on the use of combination products that contain both sunscreen and insect repellent. A Health Canada representative from the Bureau of Pharmaceutical Assessment (BPA), also participated in the consultation process. The outcome of these consultations is summarized below.

The 90-d dermal toxicity study was considered to be the most relevant toxicological end point for the draft intermediate-term risk assessment. The NOAEL for this study was 300 mg/kg bw/d based on decreased body-weight gain in males and mild renal toxicity in females at 1000 mg/kg bw/d. The DITF concluded that the NOAEL for this study should be 1000 mg/kg bw/d based on their views that these effects were not treatment related or were not relevant to humans. Upon consultation, both the SAP and the BPA representative concurred that the study NOAEL should in fact be 300 mg/kg bw/d. This is consistent with the conclusions drawn by other regulatory agencies such as the U.S. EPA and the California Department of Pesticide Regulation. As a result, no change was considered necessary and the critical toxicological end point for the intermediate-term dermal risk assessment continues to be the 90-d dermal toxicity NOAEL of 300 mg/kg bw/d.

In the draft acute dermal risk assessment, the acute oral rat neurotoxicity NOAEL of 200 mg/kg bw/d was converted to an equivalent dermal NOAEL using pharmacokinetic data from the rat.

To do this, the area under the curve, which represents the total absorbed dose over a 24-h period following oral and dermal dosing in a rat pharmacokinetic study, was used as the basis of comparison to derive a conversion factor of 4.5. This was considered appropriate because clinical signs of toxicity were noted in the neurotoxicity study for up to 24 h post-dosing. The DITF discounted the effects at 24 h and concluded that the effects seen in the neurotoxicity study after 1 h correlated with the peak plasma concentrations (C_{max}) observed in the pharmacokinetic study. Therefore, the DITF proposed an 18-fold conversion factor based on a comparison of C_{max} values. Assuming that there likely is a rapid ingress and egress of DEET from the brain, the SAP agreed that the C_{max} was a better reflection of the observed toxicity and therefore should be used to derive the conversion factor. No specific value or set of data was recommended by the SAP. The representative from the BPA highlighted the variability in the pharmacokinetic data (i.e., no consistency in differences in male and female results, the lack of clear peaks in the plasma concentrations) and indicated that the area under the curve would be a more appropriate basis of comparison. The representative from the BPA further indicated that

if the C_{max} was to be used, the 18-fold ratio recommended by the DITF was particularly inappropriate. In light of both these opinions, a more conservative approach than that suggested by the DITF was taken; the resulting 5-fold conversion factor was based on a different set of C_{max} data from the rat pharmacokinetic database.

Although the use of DEET products has, until now, been contraindicated for children under 2 years of age, the rising concern over mosquito-borne illnesses (e.g., West Nile Virus) necessitated that a risk assessment for this population be conducted. Based on the draft assessment, the SAP provided "cautious support for the use of DEET in children between the ages of 6 months and 2 years" and indicated that "there are clearly high risk situations in many parts of Canada related to infant exposure to mosquitos and other insects." The SAP also provided suggested wording for the directions for use for the toddler population that have been incorporated into the label recommendations. It should also be noted that the use of these products on children under 6 months of age was not supported by the SAP.

Historically, combination products containing both sunscreens and insect repellents such as DEET have been registered under the *Pest Control Products Act* (PCPA) and the *Food and Drugs Act*. It was considered possible, that use of these products could lead to an overapplication of DEET due to the discordant use instructions (i.e., sunscreens should be applied liberally and frequently to maximize protection from the sun, but insect repellents such as DEET should be applied only sparingly and infrequently). In light of this, the SAP indicated they do "not believe that there is any clinical justification for the continued listing of combination products containing sunscreen and DEET." This view was also supported by the BPA.

6.0 Value assessment

6.1 Biology of pests

The arthropods named on the labels of registered personal insect repellents are considered pests because they are known or suspected to bite people and feed on blood. In mosquitoes (Culicidae), black flies (Simuliidae), biting midges (no-see-ums, Ceratopogonidae) and deer flies (Tabanidae), only the adult females are blood feeders. In stable flies (*Stomoxys calcitrans*) and fleas (Siphonaptera), adults of both sexes are blood feeders. In chigger mites (Trombiculidae), it is only the larvae that feed on vertebrate blood, but in ticks (Acarina), both sexes in all mobile stages (larvae, nymphs and adults) are blood feeders. In Canada, people are not the principal sources of blood for any of these pests, and are merely accidental hosts of some of them (e.g., stable flies, cat fleas).

6.2 Medical importance

Blood feeding can cause annoyance, blood loss, allergic reactions or paralysis (rocky mountain wood tick) and may infect people with diseases. Although rare, arthropod-borne diseases known to occur in Canada include viral encephalitis (Western Equine, Eastern Equine and St. Louis), transmitted by *Culex* mosquitoes, and Lyme disease,

transmitted by the blacklegged tick (*Ixodes scapularis*). West Nile Virus was first detected in North America in 1999, and was detected in wild birds from southern Ontario by the summer of 2001. The occurrence or threat of these diseases stimulates sales of personal insect repellents in Canada.

The Travel Medicine Program, Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada advises travellers abroad to use personal insect repellents to protect themselves against tropical diseases such as malaria, which is transmitted by *Anopheles* mosquitoes (not major pests in Canada), and leishmaniasis, which is transmitted by Phlebotomine sand flies (rare and never pests in Canada). See the malaria prevention web site www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/malar97/index.html for an example. Travellers may buy Canadian products for this purpose before departure. Neither the re-evaluation of DEET nor the value assessment for new personal insect repellents submitted for registration have included estimates of their potential value in other countries. While the effectiveness of personal insect repellents containing DEET in protecting people against arthropod-borne diseases is not well documented for any country, it is likely that Canadian DEET products used in other countries would be as effective as any locally purchased equivalents.

6.3 Relative importance of pests

The principal bloodsucking arthropod pests in Canada are *Ochlerotatus* and *Aedes* mosquitoes, especially snowmelt mosquitoes of the *Oc. communis* group in spring and *Ae. vexans* in summer, and black flies, especially members of the *Simulium venustum* complex. Stable flies and deer flies can be very troublesome in some places, and tick bites are feared because of Lyme disease, but mosquito and black fly problems probably account for most of the sales of personal insect repellents in Canada. Many DEET products are also claimed to repel other pests, but it has not been determined whether this is because the other pests are important, or because they were already part of the use pattern for DEET.

6.4 Rationale for reassessment of value

As stated in A90-01, one of the six factors in the decision to re-evaluate personal insect repellents was that "There is some uncertainty that all registered products are efficacious for the pests, uses and protection times claimed." This led to the call for efficacy data, and to the literature survey.

6.5 Data review

6.5.1 Methodology

6.5.1.1 Flying insects

Most of the efficacy data reviewed were gathered by treating the forearms or lower legs of test subjects with standard dosages of the repellent, and exposing the treated areas

continuously or intermittently to unfed insects in a cage, or to biting populations in the field. The usual index of efficacy has been the complete protection time (CPT), which is defined as the time from application of the repellent to the first *confirmed* bite (a bite followed by another within 30 min). This is an appropriate index for EPs, because most users want *complete* protection rather than partial protection for a longer period.

Most laboratory tests used the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.) or the stable fly, *Stomoxys calcitrans* (L.), reared under standard conditions and uniform in age and nutritional state. The repellents were applied at standardized dosages at prescribed intervals until bites were received. The CPT was the time between treatment and the first confirmed bite.

In field tests against mosquitoes and other biting flies, the test surfaces were based on the attack behaviour of the insects concerned. The purpose of some tests of repellent-treated jackets was to determine how well they prevented biting on the exposed *untreated* parts of the body, such as the face and hands, but other tests recorded landing rates on the treated garments themselves.

6.5.1.2 Fleas

The efficacy data found for repellents against fleas were all obtained in laboratory tests.

6.5.1.3 Ticks

Efficacy of repellents against ticks has usually been measured in ways that do not allow the ticks to actually bite humans. In laboratory tests, ticks were considered repelled if they failed to cross repellent-impregnated socks and attach to untreated legs above, or if they stopped, turned back or dropped off when they encountered a band of repellent-treated skin. Most field tests have involved people wearing garments impregnated or sprayed with the repellent and walking, standing, sitting or lying in tick-infested habitats for a set period. The efficacy of the repellent has usually been estimated by comparing the numbers of ticks on the clothing and skin of subjects wearing treated garments with those wearing untreated garments.

6.5.1.4 Chiggers

Laboratory tests of repellents against chigger mites (Trombiculidae) were reviewed but no reports on field trials were found.

6.5.2 Criteria for inclusion of data

The aim was to include only data from trials on human subjects, with the dosages and test arthropods specified, and counts on untreated subjects to confirm biting pressure. Field trials were to be restricted to those in Canada or similar areas (e.g., northern U.S. and Russia), involving species known to occur in Canada, but some exceptions were made. Laboratory data for *Ae. aegypti* were included because it is the only mosquito against

which almost all repellents have been tested, even though it does not occur in Canada. Since few reports of trials against biting midges and deer flies were found, only one of them conducted in Canada, the rules were relaxed to include trials in the southern U.S., trials with species not known to occur in Canada (e.g., *Chrysops atlanticus*), and trials with unidentified species. No reports of trials against chigger mites on humans were found, so the results of some in vitro tests have been included instead.

6.5.3 Dosages of active ingredients

The dosage of repellent at treatment depends on the volume of formulation applied, the area of skin treated and the concentration (weight per weight or weight per volume [w/v]) of active ingredient in the formulation. Dosages in milligrams active ingredient per square centimetre of skin (mg/cm^2) were required to group the results of similar trials. They were provided in many of the reports and were assumed to be correct. Where they were not provided, estimates had to be made, sometimes based on incomplete information.

For this re-evaluation, the main way of expressing dosages has been by the percentage of active ingredients, assuming that solutions are w/v and that 1.0 mL of product is applied and that the forearm area is 600 cm^2. To compare dosages of formulation in millilitres per arm with those of actives in mg/cm^2, the following formula was used:

Dosage in mg/cm^2 = (% active × 1000 mg) / (600 cm^2 × 100 mL) = (% active) / 60

A few laboratory tests used dosages as high as 5.0 mg/cm^2, but no other data were found where the dosage of active ingredient was higher than 1.67 mg/cm^2, the dosage obtained by applying 1 mL of an undiluted liquid repellent of specific gravity 1.00 to a forearm of 600 cm^2, although this upper limit is arbitrary and could easily be exceeded by putting on more repellent. Since the specific gravity of technical DEET is 1.00, the dosage obtained by applying 1 mL of undiluted DEET will be exactly twice the dosage attained by applying 1 mL of a 50% w/v solution of DEET.

6.5.4 Processing of data

Efficacy was assessed by fitting generalized linear models to the CPT data (using the program GLIM 4.0, Numerical Algorithms Group Ltd., Oxford, U.K.). Each point reflected a mean CPT value for a treatment (dose) in a trial. The first step for each analysis was to fit each explanatory variable (DEET concentration, delivery mechanism and test location) to the CPT data, thereby yielding an estimate for that variable of influence on variance. Variables were then fitted in a stepwise fashion from the factor accounting for the most variance through to the factor explaining the least variance. The influences of two-way interactions were similarly assessed. The final model reflected that which was minimally adequate to describe the data. Specific forms of model fitted to CPT values were the general linear and quadratic ($y = a + mx + bx^2$), logarithmic ($y = a + b \ln(x)$) and inverse polynomial ($y = x / (a + bx)$).

6.5.5 Results

The results of 272 trials were included in the re-evaluation. The term "trial" is used here to mean a test or series of tests using the same repellent, formulation and dosage against the same pest colony or field population in the same place over the same period. Many of the reports reviewed include the results of several trials. The trials involved arthropods of at least 53 species (some reports did not include species identifications). Within each group of pests, there were not enough data to demonstrate consistent differences among individual species in their responses to any repellents, so data for several species were usually pooled (see notes on each group of pests, below).

Preliminary inspection of the data revealed great variations in the CPT values between subjects and trials at each concentration, but there were no consistent differences among the results for solutions, pressurized sprays, emulsions and towelette (wipe-on) formulations, so the results for these formulations were pooled for further analyses. The towelettes were treated as lotions with the same guaranteed percentages of active ingredient, even though the tissue paper is counted as an ingredient of the formulation. Pressurized spray (PP) formulations contain propellants that vapourize at the nozzle, so that the spray droplets that land on the user's skin and clothing contain a higher concentration of active ingredients than the guarantee indicates. A survey of registered pressurized sprays in February 1998 showed that excluding the propellants from the formulations would be equivalent to raising the guarantees from 23.4 to 26.3% for 23 products containing DEET alone, from 10.0 to 11.1% for 3 products containing DEET + MGK 264 and from 30.1 to 38.6% for 9 products containing DEET + MGK 326 + MGK 264. Although pressurized sprays get more concentrated when sprayed, they had to be put in the pooled results according to concentrations of active ingredients before spraying, because most of the reports on trials of pressurized sprays did not state the percentages of propellants in the formulations.

6.5.5.1 Solutions, emulsions and pressurized sprays containing DEET only

6.5.5.1.1 Mosquitoes (Culicidae)

Most of the laboratory data (57 of 63 trials) were for *Ae. aegypti.* Although there were some data for *Anopheles quadrimaculatus* and *Culex quinquefasciatus*, there were not enough to demonstrate consistent differences among genera in their responses to any of the repellents tested.

Results of 55 field trials (received up to 1995) against mosquitoes in Canada (Manitoba, Ontario, Quebec), the U.S. and Russia were reviewed. Mosquitoes of at least 24 species in the genera *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Culiseta*, *Mansonia* and *Psorophora* were involved. *Aedes* mosquitoes (including those in the former subgenus *Ochlerotatus*, now elevated to the rank of genus) predominated in 89 of the studies; the most common species were *Ae. communis*, *Ae. canadensis*, *Ae. cinereus*, *Ae. excrucians*, *Ae. fitchii*, *Ae. sticticus* and *Ae. vexans*, all notorious pests in Canada. Most of the trials available for the re-evaluation involved several species of *Aedes*, and there were no clear differences

between the responses of different species. Results for all *Aedes*, but not for mosquitoes of other genera, were included in the GLIM analysis. Most trials have been conducted by day, when it is easier to detect biting. This explains the scarcity of trials involving *Anopheles* and *Culex* mosquitoes, which bite mainly at night. It also means that the complete protection times are based on results for day-biting mosquitoes only, and personal repellents are also recommended for protection against night-biting mosquitoes, such as the *Culex* vectors of West Nile Virus.

DEET was the only repellent supported by several studies at each concentration over a wide range of concentrations against *Aedes* mosquitoes, and the results showed great individual variation. For example, the 15% formulations gave trial mean CPT values of 252–434 min and *individual* values of 206–528 min in field tests. Variation in the field data due to differences in species composition and weather could be expected, but the results of laboratory tests using *Ae. aegypti* under controlled conditions showed even more variation, with trial mean CPT values of 132–308 min, and *individual* values of 60–360 min.

For this re-evaluation, the results of laboratory tests (on *Ae. aegypti*) and field trials (on *Aedes* spp.) have been combined because the analysis revealed no significant differences between field and laboratory data. The relationship between CPT and DEET concentration was best described by a logarithmic function ($F_{1,100} = 146.1$, $P < 0.001$, $r^2 = 0.59$, Table 2). Hence, the CPT-dosage payoff declined with DEET concentration (see Table 3 and Fig. 1); quadratic and inverse polynomial models showed similar relationships. For example, the CPT predicted by the regression equation increased 3.5 times from 5 to 30% DEET, but only 1.5 times from 30 to 100% DEET. Thus, even though mean CPT at 100% DEET was substantially longer than at 25 or 50% DEET (677 ± 82 min, 344 ± 21 min and 427 ± 25 min, respectively; $P < 0.05$), the per unit DEET payoff expressed as CPT was substantially less: 6.7 min per % DEET for the 100% formulations, compared with 8.5 min per % DEET for the 50% formulations and 13.8 min per % DEET for the 25% formulations (values predicted by the regression equation were much the same at 5.6, 9.1 and 14.1 min per % DEET, respectively). In other words, applying 25% DEET twice would provide longer protection than applying 100% DEET once (688 vs. 677 min), and with only half as much of the active compound. Indeed, applying 10% DEET three times would provide a substantial enhancement of protection time (735 min) with less than one third of the dosage of active ingredient.

The payoff may be even more pronounced in the typical summer field setting for Canada, where day length can be 15–16 h, with mosquitoes often biting in the hours surrounding dawn and dusk. A single application of 100% DEET would not provide sufficient coverage in this scenario (i.e., only 10–11 h), and reapplication would be required through the day. Hence, given that two applications of 10 or 25% DEET might convey adequate protection in these circumstances, total DEET usage could be as much as 10× higher with the 100% formulation (2× 100% applications vs. 2× 10% applications). There are no data to show that concentrated DEET products are essential for protection against mosquitoes.

Table 2. Relationships between the CPT and DEET concentration for human subjects exposed to biting flies. Linear and quadratic (CPT = $a + mx + bx^2$), logarithmic (CPT = $a + b \ln(x)$) and inverse polynomial (CPT = $x / (a + bx)$) models are shown. x, DEET concentration; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; % values > 50, proportion of records that were obtained at DEET concentrations exceeding 50%.

Insect	Model		R^2	% values > 50
***Aedes* mosquitoes** (57 lab and 55 field trials)	Quadratic	$131 + 8.5x - 0.034x^2$***	0.56	7.8
	Logarithmic	$-133.6 + 151 \ln(x)$***	0.59	
	Inverse polynomial	$x / (0.03556 + 0.0014x)$***	0.58	
Stable flies (22 lab trials)	Linear	$116.8 + 4.7x$***	0.5	4.5
	Logarithmic	$-183.1 + 141.7 \ln(x)$***	0.58	
	Inverse polynomial	$x / (0.06477 + 0.0012x)$***	0.58	
Black flies (25 field trials)	Linear	$213.8 + 3.2x$***	0.34	12.0
	Logarithmic	$-22.4 + 106.5 \ln(x)$**	0.26	
	Inverse polynomial	$x / (0.01764 + 0.00237x)$	0.1	
Biting midges (14 field trials)	Linear	$92.7 + 4.6x$***	0.93	21.0
	Logarithmic	$-227.4 + 158.3 \ln(x)$***	0.84	
	Inverse polynomial	$x / (0.05626 + 0.0015x)$***	0.92	
Deer flies (11 field trials)	Linear	$18.1 + 1.8x$**	0.56	27.0
	Logarithmic	$-180.6 + 80.0 \ln(x)$*	0.5	
	Inverse polynomial	$x / (0.2901 + 0.0024x)$***	0.64	

Fig. 1. Plot of the logarithmic function $y = a + b \ln(x)$ of CPT of DEET against *Aedes* mosquitoes, where y is the CPT in minutes and $\ln(x)$ is the natural logarithm of the % concentration of technical DEET. Circles, trial means; solid line, values predicted by regression equation. The function was not affected by experimental location (field vs. laboratory; $F_{1,99} = 0.4$, $P > 0.05$) or application methodology (liquid suspensions or solutions vs. pressurized sprays; $F_{1,97} = 0.3$, $P > 0.05$).

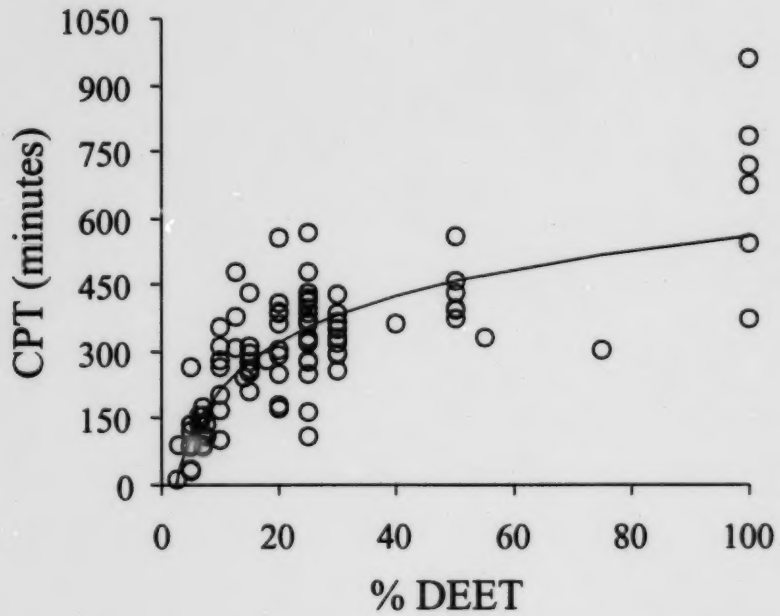


Table 3. Calculated CPT values for 5–100% DEET against *Aedes* mosquitoes, from the logarithmic function $y = a + b \ln(x)$, where y is the CPT in minutes and hours and $\ln(x)$ is the natural logarithm of the % concentration of technical DEET.

% DEET	Complete protection time					
	Mean		Lower residual		Upper residual	
	Minutes	Hours*	Minutes	Hours*	Minutes	Hours*
5	110	2	76	1.5	144	2.5
10	214	3.5	158	2.5	270	4.5
15	276	5	208	3.5	344	5.5
20	319	5.5	243	4	395	6.5
25	352	6	269	4.5	469	8
30	380	6.5	281	5	469	8
40	424	7	326	5.5	522	8.5

% DEET	Complete protection time					
	Mean		Lower residual		Upper residual	
	Minutes	Hours*	Minutes	Hours*	Minutes	Hours*
50	458	7.5	354	6	562	9.5
75	519	9	402	6.5	636	10.5
100	562	9.5	437	7.5	687	11.5

*Rounded off to the nearest half hour

Precise protection time claims, ranging from 1 to 8 h, are on the labels of a few of the DEET EPs. The labels of others have vaguer claims (e.g., "lasts for hours," "super long-lasting protection"). Very few products have original data to support such claims, and none of the products that claim repellency against several groups of pests give any indication of possible differences in protection times between the different groups of pests.

There are two advantages to having expected protection times against mosquitoes required on labels. First, they give users an indication of what they may expect from a product, and it allows for comparison among products. Second, they will also allow comparisons between repellents containing DEET and repellents containing other active ingredients.

There are also two disadvantages of expected CPT values on labels. First, there is too much variation among people to make the values reliable. Second, it might encourage unnecessary use if people automatically reapplied DEET at the end of the expected CPT, regardless of whether the previous application was still effective, or the mosquitoes were still active. This problem will be addressed by including the statement: "Reapply after x hours if necessary," where x is the expected CPT.

Conclusion

Although there are great variations in CPT values for DEET on different individuals against mosquitoes, we have enough field data relevant to Canada to allow expected CPT values for solutions, emulsions and pressurized sprays with more than 5% DEET (Table 2, Fig. 1), without reviewing any more product-specific data, provided that the formulations proposed for registration are equivalent to those of the products already registered. Expected CPT values may be read from the regression line or calculated from the equation. Any applicant applying to register a repellent with a standard formulation and wishing to claim a longer CPT will have to supply product-specific efficacy data. Products with more than 30% DEET are not essential for protection against mosquitoes.

6.5.5.1.2 Stable flies (Muscidae)

The results of 26 laboratory trials against stable flies (*Stomoxys calcitrans*) were reviewed. Almost all the tests were conducted at the laboratories of one registrant, according to a standard protocol. Only one field trial, in Florida, was found.

The response of stable flies to DEET was similar to that shown by mosquitoes, with both the logarithmic and inverse polynomial functions providing the best fit to the data ($F_{1,20} = 28$, $P < 0.001$, $r^2 = 0.58$; see Table 2). Apart from the elevated CPT value at 100% DEET, efficacy appeared to reach a maximum between 20 and 30% DEET. Because values are absent between 50 and 100% DEET, more detailed assessments were impossible.

6.5.5.1.3 Black flies (Simuliidae)

Results of 22 field trials against black flies in Canada (Labrador, Ontario, Quebec), the U.S. (Maine, Massachusetts, New York) and Russia (Karelia, Krasnoyarsk Krai) were reviewed. Black flies of six species were identified; the most frequently mentioned were *Simulium venustum* (actually a complex of species, within which the major pests are *S. venustum* s.s. and *S. truncatum*) and *Prosimulium mixtum*. The test methods were generally the same as for mosquitoes.

The CPT against black flies was best described by the linear function CPT = 213.8 + 3.2 DEET concentration ($F_{1,24} = 12.7$, $P < 0.05$, $r^2 = 0.34$; see Table 2 and Fig. 2). As with mosquitoes, the CPT-dosage payoff declined with DEET concentration. For instance, the predicted CPT at 25% DEET was 294 min, or 55% of the CPT at 100% DEET. Therefore, as with mosquitoes, two applications of the 25% formulation would provide longer protection than a single application of the 100% formulation, and with only half as much of the active compound.

Because only three estimates of CPT were available for concentrations greater than 40% DEET (all for 100% DEET), analyses were redone without these values. When this was done, there was no relationship between DEET concentration and CPT ($F_{1,21} = 0.1$, $P > 0.05$). In other words, the CPT against black flies for 7% DEET was statistically indistinguishable from the CPT against black flies for 100% DEET (CPT = 253 min), therefore suggesting that very low concentrations of DEET would provide adequate protection from black flies.

6.5.5.1.4 Biting midges (Ceratopogonidae)

The least ambiguous common names for bloodsucking adult Ceratopogonidae are 'biting midges' in English and 'brûlots' in French, and it would be best if only these names were used on product labels for Ceratopogonids, though 'no-see-ums' in the English would be an acceptable synonym. Unfortunately, the labels of 41 products use the names 'sand flies' or 'midges' where Ceratopogonids were probably intended. Biting female Ceratopogonids are called just 'midges' in Britain. 'Sand flies' is widely used in English-

speaking countries for Phlebotomines (Psychodidae), which are vectors of leishmaniasis and other diseases, but rarely found in Canada and not known to be vectors or pests here, so this name should not be used on Canadian product labels. 'Phlebotomes' was used in the French label text of three products (in 1995) where the English text had 'sand flies.' 'Midges' ('Moucherons' in French) is also the common name for adult Chironomidae, which can be a nuisance when abundant (e.g., around lights at night), but they do not suck blood and there is no evidence that personal repellents would be effective against them.

Results of 14 field trials against biting midges in the U.S. (Florida, Georgia, South Carolina) and Russia (Karelia) were reviewed. No studies in Canada were found, and all the studies in the U.S. were in southern states. Of the eight species of biting midges identified in the trials, only three (*Culicoides canithorax*, *C. hollensis* and *C. melleus*) have been recorded in Canada. The test methods used were the same as those for mosquitoes.

The CPT against biting midges appeared to increase with DEET concentration (Table 2, Fig. 2), but there were too few trials (14) for detailed analyses.

6.5.5.1.5 Deer flies and horse flies (Tabanidae)

Results of 12 field trials against deer flies (*Chrysops* spp.) and horse flies (*Tabanus* spp.) in Canada (Quebec), the U.S. (Georgia, New Jersey, Oregon) and Russia were reviewed. Three of the four species identified (*C. discalis*, *Tabanus lineola* and *T. nigrovittatus*) are known to occur in Canada, but *C. atlanticus*, the only species involved in most of the trials, is not. The test methods used were the same as those for mosquitoes. DEET was tested over a range of concentrations against deer flies, with generally poor results.

The CPT against deer flies appeared to increase as a linear or polynomial function of DEET concentration (Table 2) but, as with the data for biting midges, the small number of trials (11) precludes detailed analyses.

Conclusions

The data available for stable flies, black flies, biting midges and deer flies suggest that the protection time increases with DEET concentration, but are not sufficient to determine expected CPT values for each pest group and DEET concentration. More efficacy data applicable to Canada would be required.

6.5.5.1.6 Fleas (Siphonaptera)

Only three reports on laboratory tests of DEET against fleas were found, and only one of them included tests where the DEET was applied directly to the skin.The arms of five of six subjects were bitten immediately after treatment; the sixth subject was bitten 1 h after treatment.

Conclusion

The claim to repel fleas, which is now on the labels of 67 DEET products, can no longer be accepted until better data to support it are provided and reviewed.

6.5.5.1.7 Ticks (Acari: Ixodidae)

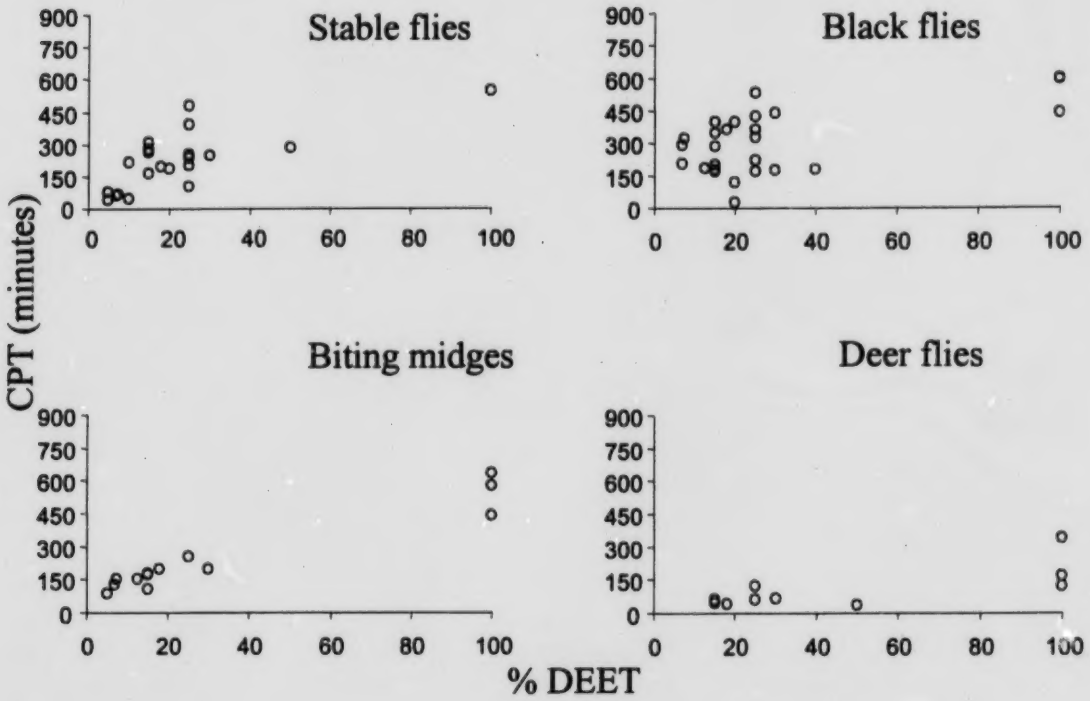
Data from 17 laboratory trials and 12 field trials of repellents against nymphal and adult ticks were found, all of them in the U.S. (Maryland, Massachusetts, New Jersey, Oklahoma). Results were usually expressed as percent repellency at various times after treatment, and are difficult to compare because of differences in the method of treatment (directly on skin, sprayed clothing, impregnated clothing), efficacy criteria, and the species and stage of the ticks (adults, nymphs, larvae).

Most of the field data were for the lone star tick (*Amblyomma americanum*), which is rarely found in Canada. The American dog tick (*Dermacentor variabilis*), the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) and the blacklegged tick (*Ixodes scapularis*, also known as the deer tick, *I. dammini*) are more common in Canada, but there are fewer field data for them. Some registrants have wanted to include specific claims on labels that their products repel the blacklegged tick, because it is a vector of Lyme disease. There are laboratory data showing that DEET on the skin is about equally effective against lone star, American dog, brown dog and blacklegged ticks, and field data showing its effectiveness against lone star ticks, from which we may suppose that it would be equally effective against the other ticks, but Canadian field data to confirm this would be needed. There are more field data on the efficacy of DEET-treated garments.
Laboratory tests against *I. scapularis* gave CPT values of 250 min for 35% DEET and 375 min for 70% DEET. Data from laboratory tests with 15% and 40% DEET against *A. americanum*, *I. scapularis* and *R. sanguineus* indicate 90–100% repellency at 4 h after application. Conversely, 40% DEET pressurized spray was only partially effective against *D. variabilis*, *I. pacificus* and *R. sanguineus* adults at 3 h after application, less than would have been expected. The inconsistent results in this study may have been due to using numbers of 'touches' (presumptive bites) as the index of repellency.

In a field trial in Oklahoma, the percent repellency of 12.5, 15, 25, 30, 40, 50 and 100% DEET solutions was measured against lone star ticks (*Amblyomma americanum*) at 4, 6, 10 and 12 h after application. At 10 h after application, 30, 40, 50 and 100% DEET were still giving 92–100% protection. The lower concentrations of DEET were not as effective, but 12.5% gave 93% protection at 1 h, 15% gave 100% protection at 4 h and 25% gave 92% protection at 6 h. In another field study against *A. americanum* in the U.S. (New Jersey) using 25% DEET, the percent protection was only 90% at 0–30 min and 87% at 240–270 min after application. In both studies, DEET solutions of 25% and up continued to give high levels of partial protection (greater than 70%) long after they had ceased to give complete protection.

Conclusions

Fig. 2. CPT values against DEET concentration for stable flies (laboratory tests), black flies (field trials), biting midges (field trials) and deer flies (field tests).



There are sufficient laboratory data to show that DEET repels *D. variabilis, I. scapularis* and *R. sanguineus*, all of them important ticks in Canada, but insufficient CPT data for DEET against any ticks to perform a regression analysis, and no field data for Canada. The claim that DEET products repel ticks (in general) should continue to be allowed, but expected CPT values cannot be provided until more field data applicable to Canada are available.

6.5.5.1.8 Chigger mites (Acari: Trombiculidae)

The accepted common names for the bloodsucking larva of a Trombiculid mite are 'chigger' in English and 'aoûtat' or 'rouget' in French. The bilingual labels of some products have 'chiggers' in the English text and 'chiques' in the French. 'Chique' is the French common name for the tropical flea *Tunga penetrans*, also called 'chigger' or 'jigger' in English. *Tunga penetrans* does not occur in Canada, and we have no evidence that personal repellents would protect people against it, so the use of 'chiques' on French labels should be discontinued.

The efficacy of repellents against chiggers has generally been assessed by knockdown and kill of larvae on treated fabrics rather than by prevention of bites on treated skin. Laboratory tests of DEET on fabric against chiggers of two species, *Eutrombicula alfreddugesi* and *E. splendens*, both of them known to occur in Canada, were reviewed. *Eutrombicula splendens* larvae placed on skin that had been treated with 5% DEET solution 4 h earlier all became moribund within 5 min. Glass or fabric treated with 15% DEET repelled larvae of *E. alfreddugesi* or knocked them down rapidly, and 46-d-old deposits of 100% DEET on cotton fabric knocked down *E. splendens* larvae after less than 15 min exposure. We have no data on efficacy under Canadian field conditions.

Conclusions

Claims to repel chiggers are on the labels of 38 DEET products (Table 1), even though they are not common pests in Canada. It would be useful to have data demonstrating the efficacy of DEET against chiggers in the field, but the small size of these mites makes field testing impractical. The laboratory data showing that exposure to DEET immobilizes chiggers are an acceptable substitute. This use may therefore be retained.

6.5.5.2 Extended duration formulations

DEET has been incorporated into microencapsulated, microparticulate and polymer formulations to increase the protection time by reducing loss from the skin surface due to absorption, evaporation and abrasion. In laboratory tests, an extended duration (ED) formulation containing 33.75% DEET had a CPT of greater than 600 min against *Ae. aegypti*. A DEET solution of the same concentration in alcohol would have an expected CPT of 398 min, using the logarithmic equation for mosquitoes (Table 2). An ED formulation containing 33% DEET has been registered in Canada and has been field tested against mosquitoes and black flies. The mean CPT against mosquitoes was 496 min, 102 min longer than the expected CPT for a 33% DEET solution (394 min), and the mean CPT against black flies was 462 min.

Conclusions

The efficacy data available would allow an expected CPT value of 8.5 h against mosquitoes for the currently registered ED products.

6.5.5.3 DEET-treated garments[3]

A hooded jacket to be impregnated with DEET was registered in Canada until 2000. It was made of an absorbent netting material, designed to be worn over other clothing, and was supplied with a bottle of undiluted technical DEET for impregnation and re-impregnation of the jacket by the user. An efficacy claim was implied on the product

---

3 No DEET-treated garments are currently registered. However, since such products had been registered until recently, an efficacy assessment is presented for completness.

label ("Re-charge after 32 h of use, or if effectiveness wears off"), but the registrant sent no efficacy data.

In laboratory tests, samples of army uniform or cotton stocking material were impregnated with DEET and tested at intervals after impregnation by using them to cover the arms or legs of human subjects who were exposed to biting arthropods. In such tests, DEET remained repellent to *Ae. aegypti* females for 39 days after impregnation at 2.2 mg/cm^2 and for 46 days after impregnation at 3.5 mg/cm^2. These results are impressive, but not necessarily good indicators of how long DEET-impregnated garments would repel mosquitoes in the field.

Only a few field trials against mosquitoes and black flies in Canada were found, most of them conducted by the Department of National Defence to test repellent jackets for use by armed forces personnel. The results showed that mesh jackets freshly impregnated with 0.25 g of DEET per gram of fabric repelled more than 90% of mosquitoes and black flies from landing on the jackets themselves, and one study reported a 92% reduction in the numbers biting the exposed faces of the wearers. In the only two studies that continued beyond the first day of use, the one in Alaska found greater than 95% repellency against mosquitoes at 7 days after impregnation, and the one at Fort Drum, N.Y., found a mean of 98% repellency against black flies over 5 successive days of jacket use. There are other reports of long-lasting repellency of treated garments, such as the 92% repellency of a DEET-treated suit to black flies in Russia, 19 days after treatment.

Conclusions

Enough data are available to support the claim that DEET-impregnated jackets repel mosquitoes and black flies, but not enough data to justify claims of any specific period of complete protection. The jackets were impregnated with undiluted technical DEET. Since products containing more than 30% DEET will no longer be allowed (Section 5.3), data showing efficacy of the jackets after impregnation with 30% DEET or less would be required should anyone wish to register such a product. Reimpregnation intervals, based on the submitted data, would have to be added to the labels. It would also be useful to have data to show if the jackets prevent biting on the uncovered faces and hands of wearers.

6.5.5.4 DEET+sunscreen products

In laboratory trials against *Ae. aegypti*, an application of DEET at 15, 45, 75 or 105 min after the application of a sunscreen (sun protection factor [SPF] 15) to human skin reduced the efficacy of the sunscreen by 33.5% on average (Montemarano, A.D., et al. 1997. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *The Lancet*, **349**: 1670–1671), but application of a sunscreen before, at the same time as, or after DEET did not reduce the efficacy of the DEET (Murphy, M.E. et al. 2000. The effect of sunscreen on the efficacy of insect repellent: A clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **43**: 219–222). The results of the latter study conflict with those in an unpublished report submitted by a registrant of DEET products, which found that simultaneous application

of a sunscreen (SPF 15) with a 15% DEET lotion to human arms did reduce the mean CPT against *Ae. aegypti* from 130 to 5 min when compared with the 15% DEET lotion alone.

In 1998, members of the DEET Joint Venture submitted 10 reports on the efficacy of DEET+sunscreen products, 5 of them on laboratory tests against mosquitoes, 2 on laboratory tests against ticks and 1 report each on field tests against mosquitoes, black flies and biting midges. In four of the five lab trials against mosquitoes (*Ae. aegypti*) and both trials against blacklegged ticks (*Ixodes scapularis*) in the lab, the CPT for formulations with DEET and sunscreen was longer than the CPT for formulations with DEET only. In field trials with a 7.5% DEET+sunscreen product, the CPT against mosquitoes was shorter than the expected CPT for 7.5% DEET alone, but the CPTs for black flies and biting midges were longer than expected values for DEET alone. While the results of these trials indicate that, in most cases, the DEET+sunscreen product was more effective than DEET alone, there are not enough data to be certain that the addition of a sunscreen (several different compounds are used) could never reduce the efficacy of DEET.

Conclusion

DEET+sunscreen combination products can no longer be allowed because of conflicting use instructions for the repellent and the sunscreen (see Section 5.3). If the safety of such products could be demonstrated, it would also be prudent to require product-specific efficacy data until more is known about the effects of the various sunscreens on repellent performance.

6.5.5.5 Other pest names on labels

The following insect names are still found on the labels of one or more registered DEET EPs, but no data or other justifications have been found to support their use.

Gnats: 'Gnat' is an archaic English synonym for mosquito or black fly (as in 'buffalo gnat'), but its use on labels is confusing, and also redundant when the products also claim to repel mosquitoes and black flies, as many of them do.

Sand flies and Midges: See discussion on biting midges under Section 6.5.5.1.4.

Biting flies, Flies, and Biting insects: These terms are broader than the available efficacy data could support for any product, and should no longer be allowed on labels, even though some users may neither know nor care just what sort of insect they are confronted with. (The use of "insect repellent" in the product name already allows some user discretion in practice.)

Chiques: See discussion on chigger mites under Section 6.5.5.1.8.

Moucherons: See discussion on biting midges under Section 6.5.5.1.4.

Cousins: Bélisle (1979. *Dictionnaire Nord-Américain de la langue française*) defines 'Cousin' as "Maringouin: Moucheron dont la piqure est fort incommode." 'Cousin' might be an acceptable alternative to 'moustique' or 'maringouin' as the French translation of 'mosquito,' but only one of these should be the primary name on any French label (with synonyms in parentheses, if needed).

Conclusion

All the names listed above in this section should be deleted from labels of DEET products.

6.6 Current pest management strategies

Products registered under the PCPA for personal protection against mosquitoes and other biting flies include personal repellents, space sprays and mosquito coils for use indoors, and yard foggers. A number of products are registered for premise treatment against flea larvae and ticks. Nonchemical protection methods include clothing (e.g., head nets), screens and timing one's activities to avoid exposure to bloodsucking arthropods.

Registered products for community protection against biting flies include larvicides (e.g., organophosphates, insect growth regulators and *Bacillus thuringiensis*) for use against mosquito and black fly larvae, space sprays, fogs and residual premise sprays (e.g., pyrethrum and synthetic pyrethroids) for use primarily against adult mosquitoes. Nonchemical methods for community protection include habitat modification to control mosquito and black fly larvae, and manure management to control stable fly larvae.

6.7 Potential alternative pest management strategies

As of August 1, 2001, there are 16 registered personal repellent products that do not contain DEET. Twelve of them contain one or more essential oils as active ingredients (3 products with oil of citronella, 1 with citronellal, 1 with oil of lavender and 5 with blends of natural or artificial essential oils). These active ingredients are also under re-evaluation. Four personal repellents containing soybean oil as the active ingredient were granted registration in Canada in 2000, but are not currently marketed.

Products containing *p*-menthane-3,8-diol (extract of lemon eucalyptus leaves) or piperidine compounds as active ingredients show promise as dermally applied mosquito or black fly repellents and are available commercially in other countries, but not registered in Canada.

7.0 Regulatory conclusions

7.1 DEET

7.1.1 Safety

7.1.1.1 Adults and individuals older than 12 years of age

Products containing DEET at concentrations above 30% will no longer be acceptable for registration, based on a human health risk assessment that considered daily application of DEET over a prolonged period of time. There are also no data that show that more concentrated DEET products are essential for protection against any blood sucking arthropods. Studies show that products with lower concentrations of DEET are as effective as the high concentration products, but they remain so for shorter periods of time. Products containing no more than a 30% concentration of DEET will provide adults with sufficient protection.

7.1.1.2 Children

- Children under 6 months of age
    - DO NOT use personal insect repellents containing DEET on infants.
- Children aged 6 months to 2 years
    - In situations where a high risk of complications from insect bites exist, the use of one application per day of DEET may be considered for this age group.
    - The least concentrated product (10% DEET or less) should be used.
    - The product should be applied sparingly and not be applied to the face and hands.
    - Prolonged use should be avoided.
- Children between 2-12 years of age
    - The least concentrated product (10% DEET or less) should be used.
    - Do not apply more than three times per day. Do not apply to the face and hands.
    - Prolonged use should be avoided.

7.1.2 Efficacy

- Enough data for mosquitoes are available to support reapplication intervals and expected CPT values on the labels of solutions, emulsions and pressurized sprays containing 5–30% DEET (Table 2, Fig. 1), provided the formulations are equivalent to those of the products already registered. Expected CPT values may

be read from the regression line or calculated from the equation. Any registrant wishing to claim a longer CPT will have to provide product-specific efficacy data.

- There are enough data to confirm that DEET repels black flies, biting midges, deer flies, stable flies and ticks, but not enough to predict the CPT for DEET against them. Laboratory data showing efficacy of DEET against chigger mites are acceptable.

- There are no data to show that products with more than 30% DEET are essential for protection against any bloodsucking arthropods.

- There are not enough data to confirm that DEET is a useful repellent against fleas.

- Some of the pest names on the labels of DEET products are vague, ambiguous or incorrect.

7.2 DEET+sunscreen products

It is generally recommended that DEET products be applied sparingly while sunscreens should be applied liberally and frequently to ensure adequate protection from the sun. For combination products that contain both DEET and sunscreens, a risk assessment based on liberal application provided an inadequate MOE for DEET exposure. The use of these products sparingly, however, does not provide adequate protection against the sun and is not in compliance with Health Canada's Category IV Monograph for Sunburn Protectants (www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/guides/cat4/sunbupro_e.html). Therefore, based on these incompatible methods of application the use of these DEET+sunscreen combination products will no longer be acceptable for registration.

8.0 Label changes

8.1 Safety

Standard label statements reflecting the decisions are outlined in Appendix I. They include standardized precautionary and first aid statements as well as clearly defined directions regarding the application of the products.

8.2 Efficacy

- The reapplication interval, based on the regression equation for expected CPT against mosquitoes, to the nearest hour, **must** be on the labels of all products. The wording will be: "Reapply after *x* hours if necessary," where *x* is the expected CPT. Calculated CPT values for products containing 5 – 30% DEET are presented in Appendix I.

- A protection time claim, also based on the regression equation for expected CPT against mosquitoes, **may** also be on the labels of products (it is optional), if space

permits. If a protection time claim is included, the wording will be: "Repels mosquitoes for *x* hours. Also repels black flies, biting midges, deer flies, stable flies, ticks, chiggers." (Any or all of these names are acceptable.) If no protection time is included, the wording will be: "Repels mosquitoes, black flies, biting midges, deer flies, stable flies, ticks, chiggers." (Any or all of these names are acceptable.) Expected CPTs longer than the regression equation values for mosquitoes, or expected CPTs for other pests, will have to be supported by product-specific efficacy data. The use of data already submitted for registered products to support CPTs longer than those predicted by the DEET concentration will be negotiated with individual registrants on a case-by-case basis.

- Claims to repel fleas must be deleted.

- The following vague, ambiguous or incorrect pest names must be removed from the labels unless registrants can provide acceptable arguments that inclusion of the names in question is needed for effective use of the products: 'biting flies,' biting insects,' 'flies,' 'gnats,' 'midges' and 'sand flies' from the English labels; 'chiques,' 'cousins,' 'frelons,' 'insects piquants,' 'mites,' 'moucherons,' 'mouches,' 'mouches piquants,' 'mouches des sables,' 'phlebotomes,' 'thrips' and 'tique brune du chien' from the French labels.

9.0 Data deficiencies

9.1 Chemistry data

9.1.1 TGAI

- CPSF in accordance with Table 1 in Section 2.12 of DIR98-04. The guarantee of the TGAI corresponds to the nominal purity provided.

- Validation data for the analytical method used to determine the active ingredient.

- Analytical data from five recent batches of the TGAI to 0.1% as per Section 2.13.3 of DIR98-04 to support the revised CPSF.

9.1.2 EPs

CPSFs for all registered EPs that will continue to be registered, in accordance with Table 1 in Section 3.3 of DIR98-03. The nominal value of the active ingredient in the revised CPSF must correspond to the label guarantee for the EP.

9.2 Efficacy and value data

No other efficacy data are required at this stage. A90-01 asked registrants to supply data to support all uses. Some uses (e.g., fleas) are not supported by data supplied by the registrants, nor by the literature survey, and the DITF was informed of the data gaps in

1998. Any uses still not supported will have to be deleted from the labels. Registrants will have to make submissions, with the required data, to reinstate these uses.

10.0 Implementation

The PMRA has notified registrants of end-use products of the regulatory conclusions and decisions outlined in this document. The decisions are to be implemented as follows:

10.1 Existing products containing >30% DEET

The distribution and sale of products which contain more than 30% DEET will be phased out through voluntary discontinuation of sales or suspension of registrations. Registrants have been given the option to voluntarily discontinue sale of these products in accordance with section 16 of the regulations under the *Pest Control Products Act.* The effect of the voluntary discontinuation would be that product could be sold by registrants until August 31, 2002. Sale after August 2002 by registrants would be prohibited. Retail sale of products containing more than 30% DEET could take place until December 31, 2004. To date, most registrants have informed the PMRA of their intention to discontinue sales of products containing greater than 30% DEET in accordance with the schedule. Where a registrant chooses not to submit notification of intent to discontinuation of sales, action will be taken under authority of section 20 of the regulations to suspend the affected registration. Such action will terminate the registrant's right to sell the product as of the date of the suspension.

10.2 Existing combination DEET + sunscreen products

The distribution and sale of combination DEET + sunscreen products will be phased out through voluntary discontinuation of sales or suspension of registrations. Registrants have been given the option to voluntarily discontinue sale of these products in accordance with section 16 of the regulations under the *Pest Control Products Act.* The effect of the voluntary discontinuation would be that product could be sold by registrants until August 31, 2002. Sale after August 2002 by registrants would be prohibited. Retail sale of combination DEET + sunscreen products could take place until December 31, 2003. To date, most registrants have informed the PMRA of their intention to discontinue sales of combination DEET + sunscreen products in accordance with this schedule. Where a registrant chooses not to submit notification of intent to discontinuation of sales, action will be taken under authority of section 20 of the regulations to suspend the affected registration. Such action will terminate the registrant's right to sell the product as of the date of the suspension.

10.3 Existing products containing 30% or less DEET

Registrants of personal insect repellents containing 30% DEET or less who wish to continue with registration are required to amend the registration in accordance with the new labelling requirements (Appendix I). Product manufactured for sale in 2003 and beyond must be labelled according to the new requirements. Retail sale of currently labelled product (i.e., product with existing label) could take place until December 31, 2004.

Registrants who do not wish to have a registration continued have been given the option to voluntarily discontinue sale of these products in accordance with section 16 of the regulations under the *Pest Control Products Act*. The effect of the voluntary discontinuation would be that currently labelled product could be sold by registrants until August 31, 2002. Sale after August 2002 of currently labelled product by registrants would be prohibited. Retail sale could take place until December 31, 2004.

To date, most registrants have either made application to amend the registration of their product containing 30% or less DEET, or have informed the PMRA of their intention to discontinue sales of their product.

Where registrants choose not to amend a registration or to give notice of discontinuation of sales as indicated above, action will be taken under section 20 of the regulations to suspend the affected registration. Such action will terminate the registrant's right to sell the product as of the date of the suspension.

10.4 New products containing 30% or less DEET

The PMRA is prepared to accept applications to register new products which contain DEET at a concentration of 30% or less provided that the products conform with the labelling statements indicated in Appendix I.

The decisions outlined in this Decision Document conclude the re-evaluation by PMRA of the use of DEET in personal insect repellent products.

List of abbreviations

a.i.	active ingredient
BPA	Bureau of Pharmaceutical Assessment
bw	body weight
CAS	Chemical Abstracts Service
C_{max}	peak plasma concentrations
CPSF	control product specification form
CPT	complete protection time
d	day(s)
DEET	*N,N*-diethyl-*m*-toluamide, diethyl toluamide or DTU
DITF	DEET Issues Task Force
ED	extended duration
EP	end-use product
EPA	Environmental Protection Agency
F_1	first generation offspring
F_2	second generation offspring
h	hour(s)
K_{ow}	*n*-octanol–water partition coefficient
min	minute(s)
MOE	margin of exposure
NOAEL	no observed adverse effect level
PCPA	*Pest Control Products Act*
SAP	Scientific Advisory Panel
SPF	sun protection factor
TGAI	technical grade active ingredient
U.S.	United States
w/v	weight per volume

Appendix I: Required Label Statements for End-Use Products

Label	All Products, All Concentrations	Products with 11 – 30% DEET	Products with ≤10% DEET	Aerosol and Pump Products
Use Directions	• Apply sparingly not under clothing and only when necessary. • Reapply after X hours if necessary[4] • EITHER: Repels mosquitoes for X hours[1]. Also repels black flies, biting midges, deer flies, stable flies, ticks, chiggers [any or all of these names are acceptable] OR: Repels mosquitoes, black flies, biting midges, deer flies, stable flies, ticks, chiggers [any or all of these names are acceptable][5]			• TO APPLY TO FACE: Spray hands and apply avoiding eyes and mouth. • Do not spray in enclosed spaces.
Precautions	• Avoid contact with eyes and mouth (separate instructions under aerosol products)	• Do not use on children under 12 years of age.	• Supervise applications on children. • Do not use on infants under 6 months of age. • In 6 month to 2 year olds, do not apply more than once a day. Not for daily use. Avoid application to hands. • In 2-12 year olds, Do not apply more than 3 times per day.	
First Aid	• If in eyes: Remove contact lenses, and flush with water for 15 minutes. • If irritation or other adverse effects develop wash with soap and water immediately. Seek medical attention if symptoms persist. Always take container label with you when seeking medical attention.			If inhaled: Give artificial respiration if indicated. Seek medical attention.

4 See table entitled "Calculated Complete Protection Time (CPT)" values for 5-30% DEET against mosquitoes." Any reapplication intervals or protection times different from those indicated in Appendix I would have to be supported by data or scientific rationales in a submission to PMRA.

5 The use on labels of any pest names other than those in Appendix I would have to be supported by data or scientific rationales in a submission to PMRA.

Calculated Complete Protection Time (CPT) values for 5-30% DEET against mosquitoes

% DEET Technical	Calculated complete protection time (CPT) in hours
5-6 % DEET	2 hours
7-10% DEET	3 hours
11-14% DEET	4 hours
15-21% DEET	5 hours
22-30% DEET	6 hours

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Décision de réévaluation RRD2002-01

Insectifuges corporels contenant du DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide et composés apparentés)

L'objectif de ce document de décision de réévaluation est d'avertir les titulaires d'homologation, les responsables des organismes de réglementation des pesticides et la population canadienne que la réévaluation des insectifuges corporels contenant du DEET est maintenant terminées. Ce document permet également de décrire les examens faits au cours de la réévaluation et de présenter les décisions réglementaires prises au terme de cette réévaluation.

(also available in English)

Le 15 avril 2002

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Santé Canada Health Canada

Canada

ISBN: 0-662-86956-7
Numéro de catalogue : H113-6/2002-2F

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représenté par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2002

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Décision

Cette publication présente les conclusions de la réévaluation des insectifuges personnels contenant du DEET par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Voici un bref résumé des avis réglementaires découlant de la décision de réévaluation quant à l'utilisation sécuritaire du DEET à titre d'insectifuge personnel pour adultes et enfants.

Enfants :

Enfants de moins de 6 mois

- NE PAS employer d'insectifuges personnels contenant du DEET sur les petits. (avis inchangé)

Enfants de 6 mois à 2 ans

- **Lors de situations où il existe un fort risque de complications à la suite d'une piqûre d'insecte, l'application du DEET une seule fois par jour peut être considérée pour ce groupe d'âge.**
- **Le produit le moins concentré (10 % de DEET ou moins) devraient être utilisé. (nouvel avis)**
- Le produit devrait être appliquer de façon restreinte et ne devrait pas être appliquer sur le visage et les mains.
- L'emploi prolongé de ces produits devrait être évité.

Enfants âgés de 2 à 12 ans

- **Le produit le moins concentré (10 % de DEET ou moins) devraient être utilisé.**
- **Ne pas appliquer plus de trois fois par jour.** Ne pas appliquer sur le visage et les mains. **(nouvel avis)**
- L'emploi prolongé de ces produits devrait être évité.

Adultes et toutes personnes âgés de 12 ans et plus :

- **Les produits contenant du DEET à des concentrations supérieures à 30 % ne pourront plus être homologués compte tenu d'une évaluation des risques sanitaires tenant compte d'une application quotidienne de DEET pendant une période prolongée de temps. Des recherches démontrent que les produits contenant une faible concentration de DEET sont aussi efficaces que les produits contenant une forte concentration mais qu'ils le sont pendant une période plus courte. Les produits ne contenant pas plus de 30 % de concentration de DEET pourront fournir aux adultes une protection suffisante. (nouvel avis)**

Table des matières

1.0 Renseignements utilisés pour la réévaluation 1

2.0 Bilan réglementaire 2

3.0 La matière active, ses propriétés, ses usages, classification et étiquetage proposés 2
- 3.1 Description de la matière active 2
- 3.2 Nature des produits de formulation dans les PC 3
- 3.3 Méthodes d'analyse 3
  - 3.3.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 3
  - 3.3.2 Méthode d'analyse de la formulation 3

4.0 Classification et étiquetage des produits 4

5.0 Effets sur la santé humaine 6
- 5.1 Toxicologie et métabolisme 6
- 5.2 Exposition des utilisateurs et estimation des risques 8
  - 5.2.1 Exposition des utilisateurs 9
  - 5.2.2 Estimation des risques par exposition cutanée aiguë 11
  - 5.2.3 Estimation des risques à moyen terme 15
- 5.3 Conclusions 15
- 5.4 Consultations 16

6.0 Évaluation de la valeur 18
- 6.1 Biologie des organismes nuisibles 18
- 6.2 Importance médicale 19
- 6.3 Importance relative des organismes nuisibles 19
- 6.4 Raison d'être de la réévaluation de la valeur 20
- 6.5 Examen des données 20
  - 6.5.1 Méthode 20
  - 6.5.2 Critères d'inclusion des données 21
  - 6.5.3 Doses 21
  - 6.5.4 Traitement des données 22
  - 6.5.5 Résultats 22
- 6.6 Stratégies de lutte antiparasitaire en vigueur 38
- 6.7 Stratégies de lutte antiparasitaire de remplacement possibles 39

7.0 Conclusions à portée réglementaire 39
- 7.1 DEET 39
  - 7.1.1 Sûreté 39
  - 7.1.2 Efficacité 40
- 7.2 DEET et produits anti-solaires 40

8.0 Modification des étiquettes 41
8.1 Sûreté 41
8.2 Efficacité 41

9.0 Lacunes dans les données 42
9.1 Données sur la chimie 42
9.1.1 MAQT 42
9.1.2 PC 42
9.2 Données sur l'efficacité et la valeur 42

10.0 Mise en oeuvre 43
10.1 Produits déjà existants et contenant plus de 30 % de DEET 43
10.2 Produits déjà existants et combinant du DEET et des écrans solaires 43
10.3 Produits déjà existants et contenant 30 % ou moins de DEET 44
10.4 Nouveaux produits contenant 30 % ou moins de DEET 44

Liste des abréviations 45

Annexe I : Énoncés requis sur les étiquettes des préparations commerciales 46

1.0 Renseignements utilisés pour la réévaluation

En juin 1990, les titulaires d'homologation, les responsables des organismes de réglementation des pesticides et d'autres groupes concernés ont été informés, par diffusion de l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges corporels*, émis par la direction générale des pesticides d'Agriculture Canada, que ces insectifuges seraient réévalués en vertu de l'article 19 du *Règlement sur la lutte antiparasitaire*. Les titulaires d'homologation de ces produits ont été invités à présenter dans les 6 mois les références à toutes les études toxicologiques et celles portant sur l'efficacité de leurs produits, ainsi que des exemplaires, à des fins de réévaluation, de toute étude qui n'aurait pas été soumise précédemment.

Huit matières actives étaient mentionnées dans l'avis, mais il sera question d'une seule d'entre elles dans ce rapport, soit le DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide, diéthyltoluamide ou DTU). L'utilisation du MGK Repellent 326 (isocinchroméronate de di-*n*-propyle ou MGD) et du MGK Synergist 264 (dicarboximide de *n*-octylbicycloheptène ou MGK) dans des insectifuges corporels[1] ont faits l'objet de documents distincts. (Les autres utilisations de ces produits dans des insecticides ne sont pas réévaluées.) Des cinq autres matières actives mentionnées dans l'avis, trois (citronyle, phtalate de diméthyle, éthylhexanediol) ne sont plus homologuées. Les deux autres (huile de citronelle et huile de lavande) entrent toujours dans la composition d'insectifuges corporels homologués, mais seront réévaluées séparément.

Le DEET Issues Task Force (DITF) a présenté des données additionnelles relatives à l'estimation des risques pour la santé pendant que la réévaluation était en cours. En ce qui regarde la réévaluation de l'efficacité et de la valeur, les données présentées par les titulaires d'homologation ont été complétées par des rapports non publiés d'autres organismes (p. ex., universités et ministère de la Défense), par une compilation documentaire remontant à 1995 et par certaines publications ultérieures. Les données originales sur l'efficacité communiquées par les titulaires d'homologation justifient peu d'usages de produits homologués. Un nombre encore plus réduit de ces produits s'appuient sur des données établissant leur efficacité contre des groupes d'organismes nuisibles, autres que les moustiques (maringouins) et les mouches noires. Enfin, aucune donnée sur l'efficacité spécifique à des produits précis n'a pu être trouvée pour certains groupes comme les puces et les aoûtats.

Les entreprises membres du DITF et du DEET Joint Venture ont demandé qu'il soit noté dans ce document de décision de réévaluation qu'elles ne sont pas en accord avec certaines des observations, analyses et conclusions qu'il contient.

---

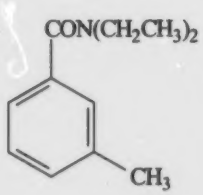
[1] voir RRD 2001-01, *Isocinchoméronate de di-n-propyle (MGK Repellent 326)* et RRD2001-02, *n-Octyl bicycloheptènedicarboximide (MGK Synergist 264)*

2.0 Bilan réglementaire

Des insectifuges corporels contenant du DEET ont été homologués au Canada depuis 1957. À compter du 6 juillet 2001, on dénombrait 127 préparations commerciales (PC) homologuées contenant du DEET, toutes des insectifuges corporels, produites par 41 titulaires d'homologation. Quatre de ces produits contenaient du DEET en combinaison avec le MGK Synergist 264, 13 contenaient le DEET en combinaison avec le MGK Repellent 326 et le MGK Synergist 264.

3.0 La matière active, ses propriétés, ses usages, classification et étiquetage proposés

3.1 Description de la matière active

Utilité :	Insectifuge
Noms chimiques (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	*N*,*N*-diéthyl-*m*-toluamide
Nom chimique (Chemical Abstracts Service) (CAS) :	*N*,*N*-diéthyl-3-méthylbenzamide
Numéro CAS :	134-62-3
Formule moléculaire :	$C_{12}H_{17}NO$
Masse moléculaire :	191,26
Formule développée :	
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Selon une évaluation des matières premières et du procédé de fabrication utilisé, on ne s'attend pas à trouver dans la matière active de qualité technique (MAQT) des microcontaminants toxiques figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

Numéros d'homologation, pureté et fabricants d'origine		
N° d'homologation	Pureté de la MAQT	Fabricant d'origine
18068	97,5 % (nominale)	Morflex, Inc.
18091	97,5 % (nominale)	McLaughlin Gormley King Co.
23785	95 % (minimum)	Clariant Corporation

3.2 Nature des produits de formulation dans les PC

Les formules des spécifications dans les dossiers des PC contenant entre 7,5 et 75 % de DEET qui étaient homologuées au mois de février 2000 ont été passées en revue. (Les PC comportant une garantie de 95 à 100 % de DEET n'ont pas été incluses dans cette enquête parce qu'elles ne contiennent pas de produits de formulation.)

Bon nombre des formules des spécifications sont anciennes et la plupart ne font pas figurer les numéro CAS des produits de formulation, qui sont maintenant exigés.

Conclusion

De nouvelles formules des spécifications conformes aux critères établis dans la directive d'homologation DIR98-03, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication et d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits du système intégré homologués*, seront exigées pour toutes les PC contenant du DEET conformes aux critères fixés pour le maintien de l'homologation. Les produits de formulation devront répondre aux critères présentés dans la nouvelle politique sur les produits de formulation lorsqu'elle sera mise en oeuvre et dont les éléments fondamentaux ont paru dans le Projet de décision réglementaire PRO2000-04, *Politique sur les produits de formulation*.

3.3 Méthodes d'analyse

3.3.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Des recherches seravant à la détermination de la matière active et des impuretés structurellement apparentées d'importance (≥ 0,1 %) dans la MAQT ont été soumises.

3.3.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode d'analyse servant à la détermination de la matière active dans les PC a été fournie.

4.0 Classification et étiquetage des produits

Deux sources de DEET de qualité technique ont été homologuées (N° homol. 18068 et 18091 pour une de ces sources, N° homol. 23785 pour l'autre). Il existait deux intermédiaires de fabrication contenant du DEET, soit le MGK Repellent 326[2] et le MGK Synergist 264[2] (N° homol. 19647 et 21830) et un intermédiaire contenant du DEET et le MGK Synergist 264 (N° homol. 21984).

Des 127 PC contenant du DEET faisant l'objet d'une homologation complète au 6 juillet 2001, les formulations les plus courantes sont les produits sous pression (37 % du total) et les solutions, notamment les liquides non dilués et les produits appliqués par atomiseur (37 % également). Les émulsions avec l'eau (22 %), ordinairement vendues en crèmes ou en lotions, comprennent trois produits à « effet prolongé », une expression désignant des produits microencapsulés ou enveloppés dans des microparticules ou des polymères, ou encore toute autre formulation destinée à prolonger l'effet résiduel du produit. Les quatre produits classés à titre de « tissus imprégnés » sont présentés sous forme d'essuie-tout (des tissus imprégnés de solutions de DEET). Il existe aussi un produit en pâte contenant du DEET. Bien que 72 % des PC contiennent au plus 30 % de DEET de qualité technique, 9 % des PC sont constituées de DEET de qualité technique non dilué (l'étiquette mentionnant 95 % ou 100 % de DEET). Treize PC contiennent des agents de protection contre le soleil ajoutés au DEET.

Le libellé anglais des étiquettes de toutes les PC de DEET (au 6 juillet 2001) porte l'allégation à l'effet qu'elles chassent les moustiques. Presque toutes allèguent que les PC chassent les simulies. Beaucoup allèguent aussi que les PC sont efficaces contre les puces, les tiques, la mouche piquante des étables et les aoûtats (tableau 1). En général, on connaît ces taxons et on s'entend sur ceux-ci. Toutefois, le libellé anglais des étiquettes de certains produits comporte des allégations trop générales («biting flies », « flies ») ou ambiguës (p. ex., « gnats », « sandflies », « midges »). Un examen antérieur a montré que le libellé français des étiquettes est également vague ou ambigu (tableau 1).

Lors d'une enquête menée en 1999 sur le libellé des étiquettes de PC contenant du DEET, des instructions précises sur le dosage (p. ex., « appliquer 6 à 8 ou 8 à 10 gouttes », « imprégner avec la quantité recommandée » ont été trouvées sur seulement 3 % des étiquettes. Les instructions étaient imprécises dans presque tous les autres cas (p. ex., « appliquer en couche mince » ou « pulvériser sur les vêtements et sur l'épiderme exposé »). Les étiquettes de 22 % des produits formulaient des allégations précises quant à la durée de la protection accordée, de 1 à 8 h contre les moustiques dans le cas des insectifuges appliqués sur l'épiderme. Celles de 20 % des autres produits formulaient des allégations plus vagues (p. ex., « dure pendant des heures »), 19 % disaient « appliquer au besoin » et 36 %, le plus grand groupe, ne formulaient aucune allégation quant à la durée de l'efficacité des produits. Bref, les étiquettes de nombreux produits homologués ne fournissent aucune instruction précise sur le dosage et ne formulent aucune allégation quant à la durée de la protection qui permettraient de procéder à une comparaison avec les données sur l'efficacité qui ont été présentées.

---

2 Dans le cadre de la réévaluation des insectifuges personnels, les fabricants du MGK 264 et du MGK 326 ont accepté volontairement de cesser la vente de ces matières actives dans l'emploi de ce type de produits.

Tableau 1 Nombre d'insectifuges homologués (au 6 juillet 2001) par matière active, et groupes d'organismes nuisibles faisant l'objet d'une allégation dans le libellé anglais de l'étiquette. (Ne pas additionner les valeurs inscrites dans les colonnes, la plupart des produits alléguant qu'ils sont efficaces contre plusieurs groupes d'organismes nuisibles.)

Nom en anglais (2000)**	Code en vigueur*			Total org. nuisibles	% du total	Équivalents sur le libellé français (enquête de 1996)**
	DTU	DTU + MGD + MGK	DTU + MGK			
Mosquitoes	110	13	4	127	100	**Moustiques, Maringouins**
Gnats	32	5	2	39	30,7	Cousins, Thrips
Black Flies	103	8	4	115	90,6	**Mouches noires, Simulies**
Biting Midges	17	4	2	23	18,1	**Brûlots**
Sand Flies	22	1	1	24	18,9	Phlébotomes, Mouches des sables
Midges	4	0	0	4	3,1	Moucherons, Frelons
Deer Flies	8	0	1	9	7,1	**Mouches à chevreuil, Chrysops,** Taons
Stable Flies	27	3	1	31	24,4	**Mouches piquantes des étables**
Biting Flies	5	1	0	6	4,7	Mouches piquantes
Flies	3	0	0	3	2,4	Mouches
Fleas	56	7	4	67	52,8	**Puces**
Biting Insects	1	0	0	1	0,8	Insectes piquants
Insects	2	0	1	3	2,4	Insectes
Aoûtats	35	2	1	38	29,9	**Aoûtats, Rougets,** Chiques, Mites
Ticks	68	8	3	79	62,2	**Tiques**
American Dog Tick	1	0	0	1	0,8	**Tique américaine du chien**
Brown Dog Tick	1	0	0	1	0,8	**Tique sanguine,** Tique brune du chien
Total produits	110	13	4	127	—	
% du total	86,6	10,2	3,1	99,9	—	

* DTU, *N*,*N*-diéthyl-*m*-toluamide (DEET); MGD, isocinchroméronate de di-*N*-propyle (MGK Repellent 326); MGK, dicarboximide de *n*-octylbicycloheptène (MGK Synergist 264).

** Les noms vernaculaires anglais et français couramment acceptables pour désigner les arthropodes hématophages trouvés au Canada sont indiqués **en caractères gras**. Il sera interdit d'indiquer sur les étiquettes des insectifuges corporels les noms qui ne figurent pas en gras dans ce tableau parce qu'ils sont trop imprécis (p. ex., gnats, biting flies, biting insects) ou mal traduits (p. ex., chiques, frelons, mites, thrips), ou encore parce que les arthropodes mentionnés ne sont pas des organismes nuisibles trouvés au Canada (p. ex., phlébotomes) ou qu'ils ne se nourrissent pas du tout de sang (p. ex., moucherons).

5.0 Effets sur la santé humaine

5.1 Toxicologie et métabolisme

Chez le rat, le DEET est absorbé rapidement et en grande partie, et il est distribué largement dans tous les tissus suivant l'administration de doses par la voie orale. L'absorption est beaucoup plus lente lorsque l'administration se fait par la voie cutanée. La teneur sanguine en radioactivité totale pendant les 24 h suivant l'administration de la dose et celle dans les tissus au moment où la concentration sanguine maximale est atteinte, sont inférieures par plus d'un ordre de grandeur lorsque la dose est appliquée par la voie cutanée, à comparer à l'administration orale d'une dose comparable. Au moment où la concentration sanguine est maximale, les concentrations les plus élevées dans des tissus autres que ceux du point d'administration de la dose sont observées dans les reins, peu importe la voie d'administration. Le DEET est éliminé rapidement, surtout dans l'urine. De 3 % à 7 % de la dose administrée est éliminé dans les fèces et aucune quantité appréciable de DEET n'est éliminée dans l'air expiré sous forme de composés volatils. Le DEET n'est pas bioaccumulable. Il est entièrement métabolisé, les deux principaux métabolites urinaires identifiés étant un dérivé oxydé du DEET et un dérivé oxydé et désalkylé. Il ne se manifeste aucune différence marquée entre les sujets mâles et les sujets femelles quant à l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion consécutives à l'administration orale ou cutanée du DEET. La vitesse d'élimination est supérieure chez les rats qui reçoivent des doses orales multiples de DEET. Cela conduit à penser que le DEET induit l'activité du système d'enzymes microsomales hépatiques.

Chez des sujets de laboratoire, le DEET s'est révélé être de faible toxicité aiguë lorsqu'il a été administré par voie orale, cutanée ou respiratoire. La plus faible dose orale létale par intoxication aiguë s'est élevée à 750 mg/kg chez des rates gravides lors d'une étude sur la toxicité sur le plan du développement. À la comparaison de doses aiguës causant une mortalité égale à 50 %, il semble que les femelles sont un peu plus vulnérables que les mâles, et les jeunes sujets légèrement plus vulnérables que les adultes aux doses orales aiguës qui sont élevées. L'ataxie, les tremblements, la prostration, le manque d'équilibre, les convulsions, la chromodacryorrhée (chez le rat), la léthargie (rat, lapin) et l'extension des pattes postérieures (lapin) sont les signes cliniques de toxicité aux doses presque létales. Le DEET est un irritant modéré pour les yeux, mais aux effets réversibles, et un léger irritant cutané chez le lapin. Même s'il ne provoque pas de réaction de sensibilisation chez le cobaye, il existe des indications à l'effet qu'il puisse être à l'origine de réactions allergènes cutanées chez de rares personnes.

Dans les études à court comme à long terme sur la toxicité par administration de doses répétées, le ralentissement du gain de masse corporelle et la baisse de la consommation d'aliments ainsi que des effets sur le foie et sur les reins constituent les effets le plus couramment observés qui soient attribuables aux traitements. Le ralentissement du gain de masse corporelle constitue l'indicateur le plus sensible de la toxicité, peu importe l'espèce ou la voie d'exposition (orale ou cutanée). Suite à l'exposition à court terme au DEET administré par la voie alimentaire, les rats et les hamsters manifestent une vulnérabilité comparable. Prenant comme critère la masse corporelle terminale inférieure

(≤ 10 %), on observe que le seuil de concentration provoquant des effets nocifs observables se situe entre 300 et 500 mg/kg m.c. par jour. L'exposition à long terme de rats, de souris et de chiens ne s'est pas traduite par une hausse importante de la toxicité. La souris paraît être moins vulnérable aux effets du DEET que le rat. Cette substance ne s'est pas révélée être mutagène ou cancérogène chez le rat ou la souris.

Chez les rats mâles, les lésions aux reins, notamment la formation de gouttelettes hyalines et l'accumulation de cylindres granuleux dans les tubes urinifères, l'inflammation chronique et la régénération épithéliale tubulaire ont été souvent observées à la suite de l'administration subchronique, orale ou cutanée, de DEET. Il a été établi que cette pathologie rénale est associée à une accumulation d'$\alpha_{2\mu}$-globuline dans les tubes urinifères qui se produit uniquement chez les rats mâles. L'être humain ne produisant pas cette globuline, on considère que le syndrome des lésions rénales ne concerne pas les personnes. Par conséquent, on n'a pas tenu compte de ces observations dans la détermination des concentrations sans effet nocif observable (CSENO) dans les études sur la toxicité.

La masse rénale a varié différemment selon qu'il s'agisse du rat, de la souris ou du porc miniature. Ce phénomène est associé à une possible pathologie rénale chez les femelles du rat exposées à de fortes doses administrées par la voie cutanée de manière subchronique. On a considéré que la masse supérieure du foie de rats, de souris et de porcs miniatures constitue une réponse adaptative non nocive des sujets exposés de manière subchronique ou chronique. On n'a pas tenu compte de ces observations dans la détermination des CSENO. L'hyperplasie des tissus lymphoïdes de la rate et des ganglions lymphatiques mésentériques ainsi que l'inflammation des glandes salivaires et de la vessie attribuables à l'exposition chronique sont d'autres effets dont l'incidence est plus élevée chez des souris exposées à de fortes doses qu'elle ne l'est chez les témoins.

Les chercheurs n'ont pas observé d'effets toxiques aux conséquences nocives sur deux générations de rats lors d'études sur la reproduction, même si chez le hamster, la masse des testicules et des épididymes était inférieure et que les chercheurs ont observé une dégénérescence des tubules séminifères et la présence de débris cellulaires dans la lumière des épididymes suite à l'exposition subchronique des sujets. Dans l'étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction portant sur deux générations, la toxicité pour les parents (ralentissement du gain de masse corporelle et baisse de la consommation d'aliments) a été observée chez les mâles et les femelles de la deuxième génération (F_1) exposés à la dose élevée uniquement. Chez les jeunes rats, les effets se limitent au ralentissement du gain de masse corporelle chez les petits des deux générations (F_1 et F_2). Les chercheurs ont observé cet effet chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée seulement durant la période d'allaitement, alors que la dose de DEET prise par les mères a été portée à deux fois celle qu'elles recevaient avant l'accouplement.

Les chercheurs n'ont observé aucune forme de tératogénécité ni de vulnérabilité liées à l'âge lors des études portant sur le développement du rat ou du lapin. Ils ont observé des effets mineurs sur le développement tant chez le rat (masse corporelle inférieure des foetus et retard de l'ossification) que chez le lapin (retard de l'ossification), mais

uniquement à des doses toxiques pour la mère. Chez le rat, la mortalité, des signes cliniques de toxicité et un ralentissement du gain de masse corporelle expriment la toxicité pour les mères. Chez le lapin, ce sont un ralentissement du gain de masse corporelle et une consommation réduite d'aliments. Les études sur la létalité aiguë suggèrent bien une vulnérabilité liée à l'âge aux doses élevées, mais aucun signe de cela n'a été observé dans le reste de la base de données.

Le DEET n'agit pas comme neurotoxique sélectif chez le rat, mais les chercheurs ont fait des observations fonctionnelles d'effets sur quelques paramètres comportementaux lors d'études sur la neurotoxicité. L'exposition aiguë à 500 mg/kg m.c. a donné lieu à une baisse de l'activité motrice, à des tremblements, à une intensification des vocalisations, à l'horripilation et à un ralentissement des réactions à une source de douleur induite, soit 1 h ou 24 h après l'exposition, sinon les deux. Les chercheurs n'ont observé aucun signe de neuropathologie aux doses non létales. L'exposition chronique de rats de deuxième génération choisis parmi des sujets de l'étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction a donné lieu à une intensification de l'activité motrice seulement à des doses toxiques au niveau systémique.

Comme c'est le cas avec d'autres produits à usage domestique d'utilisation courante, bon nombre des appels à des centres anti-poison concernant le DEET mettent en cause des enfants de moins de 6 ans qui ont ingéré accidentellement des produits contenant du DEET. Cela est davantage révélateur de l'accès aux produits que d'une vulnérabilité plus grande des enfants à ces produits. Peu importe le groupe d'âge considéré, les données sur l'incidence, notamment celles référant à des cas d'ingestion des produits par de jeunes enfants, montrent que la plupart des cas d'empoisonnement sont asymptomatiques ou d'importance mineure. Les cas d'accidents où il est fait référence à l'exposition cutanée sont généralement associés à l'irritation des yeux ou de la peau. Même s'ils sont rarement observés, les symptômes de neurotoxicité chez l'humain comprennent la nausée, le vomissement, le mal de tête, la léthargie, la faiblesse, des spasmes, des tremblements, l'engourdissement, des étourdissements et la perte de conscience. Dans les quelques cas ayant connu une issue fatale, concernant des enfants entre autres, l'exposition des patients avait été excessive ou répétée. Ces données ne permettent pas de définir clairement les concentrations donnant lieu à des préoccupations. Compte tenu de la grande utilisation de cette substance, il y a peu de rapports d'issue fâcheuse associée au DEET. Les limites réglementaires proposées et les recommandations visant à améliorer l'étiquetage contribueront à faire en sorte qu'il y ait encore moins de ces issues fâcheuses.

5.2 Exposition des utilisateurs et estimation des risques

Peu importe les sous-populations étudiées, deux scénarios d'exposition ont été déterminés : exposition cutanée aiguë (utilisation occasionnelle) et exposition cutanée à moyen terme (utilisation prolongée). Chez les jeunes enfants de 6 mois à 2 ans, un autre scénario a été déterminé : l'exposition orale d'origine non alimentaire, attribuable au transfert des résidus de la peau à la bouche lorsque les sujets portent la main à la bouche. Aucune sous-population ne devrait être exposée de façon importante par inhalation. La vulnérabilité en fonction de l'âge n'étant pas considérée comme un facteur important

dans le cas du DEET, on considère que les points de référence toxicologiques employés pour les estimations des risques par exposition cutanée aiguë et à moyen terme sont valables pour toutes les sous-populations, à l'inclusion des enfants de 6 mois à 12 ans.

Quant à l'estimation des risques par exposition cutanée aiguë, il n'existe aucune étude appropriée de cette nature qui estime adéquatement les paramètres de neurotoxicité. C'est dans l'étude sur la neurotoxicité chez le rat suite à l'administration d'une dose unique par voie orale que les chercheurs ont observé l'indicateur le plus sensible de la toxicité attribuable à l'exposition aiguë par voie orale. Dans cette étude, la CSENO s'élève à 200 mg/kg m.c., et elle est fondée sur des observations cliniques et comportementales effectuées chez des mâles et des femelles à la dose de 500 mg/kg m.c. une heure et 24 heures après l'administration de la dose. Il faut appliquer une marge d'exposition (ME) de 100 × afin de tenir compte des variations interspécifiques (10 ×) et de celles à l'intérieur de la population humaine (10 ×).

Quant à l'estimation des risques par exposition cutanée à moyen terme, la CSENO de 300 mg/kg m.c. par jour, provenant de l'étude de 90 jours sur la toxicité cutanée chez le rat et fondée sur le ralentissement du gain de masse corporelle chez les mâles et sur une pathologie rénale marginale chez les femelles à 1000 mg/kg m.c. par jour, constitue le point de référence toxicologique le plus approprié. Il a été retenu parce qu'il est l'indicateur de la toxicité le plus sensible dans le cas de l'administration de doses répétées et qu'il provient d'une étude portant sur l'exposition par la voie cutanée. Il est nécessaire d'appliquer la ME standard de 100 ×.

Quant à l'exposition orale accidentelle (autre qu'alimentaire) des enfants de 6 mois à 2 ans, on juge que le point de référence toxicologique (et la ME) retenu pour l'estimation (ci-devant) des risques par exposition cutanée aiguë est aussi le point de référence le plus approprié puisqu'il provient d'une étude de la toxicité aiguë qui emploie la voie d'exposition appropriée (orale) et qu'il tient compte de l'effet aigu le plus sensible (neurotoxicité). Ici encore, puisqu'on considère que les enfants ne sont pas plus vulnérables que les autres aux effets du DEET, il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude ou de sécurité additionnel en plus du facteur standard de 100 ×.

5.2.1 Exposition des utilisateurs

Les chercheurs ont évalué l'exposition potentielle des utilisateurs à partir de données d'enquête et d'une étude portant sur l'usage fait du produit. Celle-ci a porté sur 540 sujets, hommes, femmes et enfants, dans trois États américains (Wisconsin, Orégon, Floride). Ils prenaient note du poids du contenant choisi avant et après l'utilisation, l'écart entre les deux lectures fournissant une estimation de la quantité du produit utilisée à chaque application. Les chercheurs n'ont pas observé de différence significative entre les sous-populations à l'étude (p. ex., hommes, femmes et enfants) quant à la quantité employée pour une même application. Ils ont cependant noté des écarts dans la quantité employée entre les différents types de produits. Les aérosols étaient le plus souvent choisis et étaient ceux utilisés en plus grande quantité. L'évaluation de la quantité moyenne appliquée (3,7 g produit/personne à chaque application) est cependant la

moyenne calculée pour l'ensemble des types de formulations. Une exception cependant : les produits composés de DEET pur (à 100 % de DEET), la majorité de ces produits se présentant sous emballage avec pompe ou sous forme liquide. Dans ces cas, l'évaluation de la quantité moyenne appliquée s'élève à 2,3 g/personne et par application.

Les chercheurs ont procédé à des déterminations de l'exposition cutanée des adultes et des enfants en fonction d'une utilisation typique (une application par jour) ou intensive (2 à 3 fois par jour selon la durée de la protection et en supposant qu'une protection d'une durée de 12 h est requise). Le moment choisi pour les applications subséquentes était déterminé en fonction de la durée de la protection attribuée à une concentration donnée de DEET (p. ex., à 50 %, le DEET confère une protection de 7,5 h). On suppose donc que, dans ce cas, le produit doit être appliqué de nouveau au bout de 7,5 h. Par hypothèse, la masse corporelle moyenne des adultes est de 70 kg (hommes et femmes), celle des enfants de 27 kg (enfants de 2 à 12 ans).

L'évaluation de l'exposition des enfants de 6 mois à 2 ans portait sur l'exposition cutanée et sur l'ingestion d'origine non alimentaire (contacts de la main à la bouche). Quant à l'exposition cutanée, il n'existe pas de données spécifiques à la sous-population que constituent les enfants de ce groupe d'âge. Par conséquent, les chercheurs ont pris comme hypothèse que la quantité totale de DEET appliquée (g du produit par personne et par application) est égale à celle utilisée sur les adultes et les enfants plus âgés. La superficie corporelle des enfants de 6 mois à 2 ans étant très inférieure à celle des adultes et des enfants plus âgés, on juge que cette évaluation fondée sur la quantité du produit appliqué conduit à des résultats prudents. Comme c'est le cas des deux autres groupes, les chercheurs ont calculé l'exposition des enfants de 6 mois à 2 ans en fonction d'une utilisation typique (une application par jour) ou intensive (2 à 3 fois par jour selon la durée de la protection et en supposant qu'une protection d'une durée de 12 h est requise). Par hypothèse, la masse corporelle moyenne de ces enfants a été fixée à 10,2 kg (garçons et filles), à partir des valeurs moyennes.

Les enfants de 6 mois à 2 ans pourraient aussi être exposés au DEET par la voie orale (contacts de la main à la bouche). Même si l'étiquette proposée interdit l'application du DEET sur les mains de ces enfants, les chercheurs ont supposé que le DEET appliqué ailleurs sur le corps pouvait être transféré en partie aux mains et être ingéré après-coup. Ils ont mis au point une méthode de quantification de l'exposition de cette source en appliquant certains des principes présentés dans le document provisoire de 1997 de l'U. S. EPA intitulé *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessment*. Cette méthode suppose que 1 mg/cm^2 du produit est déposé sur une certaine superficie du corps et que 100 % du DEET est transféré aux mains par contact (les mains porteraient alors 1 mg/cm^2 du produit). Les chercheurs supposent ensuite que dans chaque cas d'exposition d'un enfant par la voie orale, celui-ci place la paume de 3 doigts d'une main dans la bouche (superficie de 20 cm^2). Ils appliquent un facteur d'extraction dans la salive de 0,5 (50 %) pour déterminer la quantité du produit extrait de la main. Ensuite, ils calculent l'ingestion totale par contact unique ou répété avec la main.

Les chercheurs ont étudié à part les produits combinant un agent de protection contre le soleil au DEET. Les agents de protection contre le soleil devant être appliqués régulièrement et en abondance, les produits combinés seraient donc utilisés différemment des autres produits contenant du DEET. Pour l'évaluation de l'exposition au DEET contenu dans ces produits, ils ont supposé que la dose appliquée (dose de l'agent de protection) s'élève à 2 mg produit/cm^2 (bras, avant-bras, bas des jambes, cuisses, mains, visage) et ils ont estimé la surface exposée à 10 000 cm^2 chez l'adulte et à 5000 cm^2 chez l'enfant. L'évaluation de l'exposition totale s'élève donc à 20 g de produit par application chez l'adulte, et à 10 g de produit chez l'enfant.

5.2.2 Estimation des risques par exposition cutanée aiguë

Les estimations classiques des risques comparent directement les résultats des évaluations de l'exposition obtenus à des valeurs toxicologiques de référence afin de déterminer des ME. Dans le cas du DEET cependant, à cause des résultats élevés d'évaluation de l'exposition attribuables au mode d'utilisation (application directe sur la peau), les chercheurs ont eu recours à une nouvelle approche pour mieux calculer les risques. Ils ont converti la CSENO associée à l'exposition orale aiguë en une CSENO équivalente, associée à l'exposition cutanée en comparant des données pharmacocinétiques obtenues chez des rats exposés par la voie orale ou par la voie cutanée. Ils avaient accès à plusieurs études où était mesurée la concentration plasmatique de DEET (et parfois aussi de ses métabolites) chez des sujets exposés par la voie orale ou par la voie cutanée.

Dans un ensemble d'études, les degrés de radioactivité sanguine ont été comparés pendant 24 h après l'administration orale ou cutanée de ^{14}C-DEET à la dose de 100 mg/kg m.c. Lorsque les doses étaient administrées par la voie orale, il apparaissait des différences liées au sexe dans le temps requis pour parvenir à la concentration sanguine maximale de radioactivité (30 minutes chez les mâles, 2 h chez les femelles) et dans la moyenne des maximums sanguins atteints (40,2 μg/mL équival. de DEET chez les mâles, 27,2 chez les femelles). Peu importe le sexe des rats, l'administration de DEET par la voie cutanée n'a pas donné lieu à l'apparition de pics définis de concentration sanguine de DEET. Les chercheurs ont estimé que la moyenne des maximums sanguins atteints après l'administration de la dose par la voie cutanée s'élevait à 1,8 μg/mL équival. de DEET chez les mâles et à 1,4 μg/mL chez les femelles. Il a été difficile d'estimer le temps requis pour parvenir à la concentration sanguine maximale, mais les chercheurs l'ont estimé à environ 2 h chez les mâles (la concentration sanguine après 2 h étant semblable à celles mesurées entre 1 et 4 h), et à 3 h chez les femelles (la concentration sanguine après 2 h étant semblable à celles mesurées entre 1 et 6 h).

Deux autres études chez le rat, où n'était mesurée que la concentration plasmatique de DEET suite à l'administration orale d'une dose unique (200 mg/kg m.c.) ont fait apparaître des tendances selon le sexe contraires aux précédentes (les pics de concentration atteints étaient plus élevés chez les femelles que chez les mâles). Les résultats de l'une de ces études sont très fortement variables, ce qui a été attribué sous réserve à l'administration de manière inadéquate de la dose. Les chercheurs n'ont pas tenu compte de ces résultats. Dans la seconde étude, les pics moyens de concentration

sanguine étaient observés au bout de 0,5 h tant chez les mâles que chez les femelles. À ce moment précis, ils s'élevaient à 7,1 μg/mL chez les mâles et à 15,2 μg/mL chez les femelles. L'élimination complète du DEET dans le plasma sanguin prenait entre 12 et 24 h.

Une autre étude donnait la concentration plasmatique de DEET (produit initial) chez le rat suite à l'administration d'une dose unique ou de 5 doses quotidiennes consécutives par voie cutanée s'élevant à 1000 mg/kg m.c. Le site d'administration de la dose n'était pas couvert et n'était ni lavé ni essuyé entre les applications. Comme c'était le cas avec les deux études précédentes (administration par la voie orale), les concentrations plasmatiques observées chez les femelles étaient constamment supérieures à celles observées chez les mâles, peu importe qu'il s'agisse de la dose unique ou des doses quotidiennes consécutives. La concentration plasmatique mesurée chez les sujets exposés à la dose unique se chiffrait à 5,6 μg/mL après 4 h chez les mâles et à 26,6 μg/mL après 8 h chez les femelles. Chez les sujets exposés aux 5 doses consécutives, le temps requis pour atteindre les valeurs de pointe moyennes s'élevait à 8 h chez les sujets des deux sexes. Les valeurs de pointe s'élevaient à 4,8 μg/mL chez les mâles et à 17,4 μg/mL chez les femelles.

Les chercheurs ont également étudié les concentrations plasmatiques de DEET attribuables à l'exposition orale ou cutanée chez d'autres espèces. Des capsules de gélatine contenant du DEET (75 mg/kg m.c. par jour) ont été administrées à des Beagle pendant 4 jours consécutifs. Contrairement à la situation chez le rat, ils n'ont pas observé de différence selon le sexe des sujets dans la concentration plasmatique de pointe en DEET. Au jour 1, la concentration moyenne plasmatique la plus élevée s'est chiffrée à 18,3μg/mL chez les mâles et à 14,0 μg/mL chez les femelles. Peu importe le sexe, l'administration répétée des doses orales sur 4 jours n'a pas donné lieu à des variations importantes de la concentration moyenne plasmatique signalée, celle-ci s'élevant à 14,2 μg/mL chez les mâles et à 12,5 μg/mL chez les femelles. Le produit initial a été éliminé du plasma en 6 h.

La concentration plasmatique de DEET a également été mesurée chez des volontaires à qui avait été administrée par voie cutanée une dose unique ou encore une dose répétée pendant 4 jours consécutifs. Environ 3 g de DEET non dilué (62 mg/kg m.c. par jour) ont été administrés par application topique à 3 femmes et 4 g (57 mg/kg m.c. par jour) à 3 hommes une fois par jour pendant 4 jours. Un bras et les deux jambes étaient traités. Les endroits traités sont restés découverts pendant 8 h. Au bout de cette période, ils ont été lavés à l'eau et au savon. La concentration plasmatique de DEET s'est élevée graduellement pendant la période d'exposition, pour atteindre un maximum immédiatement avant ou peu de temps après avoir pris une douche, la limite de l'intervalle avant de parvenir au pic de concentration plasmatique étant atteinte généralement au bout de 8 ou 9 h. Au jour 1, la concentration moyenne plasmatique était de 0,43 μg/mL chez les femelles et de 0,62 μg/mL chez les mâles. Avec 0,25 μg/mL chez les femelles et 0,49 μg/mL chez les mâles, la tendance à une concentration légèrement supérieure chez les mâles demeurait au jour 4. Cette différence entre les sexes est à l'inverse de ce qui a été observé dans toutes les études chez le rat portant sur la

concentration plasmatique en DEET (c.-à-d. celles où était dosée la substance initiale plutôt que la radioactivité totale). Celle-ci passait sous le seuil de quantification 24 h après l'application.

L'exposition étant principalement d'origine cutanée et l'estimation des risques par exposition aiguë étant fondée sur une CSENO dérivée d'une étude sur l'exposition aiguë par voie orale dans une étude sur la toxicité chez le rat, les chercheurs ont comparé les concentrations maximales plasmatiques ou sanguines chez le rat suite à l'administration orale et cutanée de doses de DEET, afin de calculer un facteur de conversion de l'exposition orale à l'exposition cutanée. Cependant, il existe une grande variabilité au niveau des facteurs de conversion possibles qu'on peut déduire, selon les données retenues. En prenant l'étude portant sur le DEET radiomarqué à des doses orales et cutanées équivalentes, les chercheurs ont obtenu des facteurs variant entre 19 chez les mâles (27,2 contre 1,4 μg/mL) et 22 chez les femelles (40,2 contre 1,8 μg/mL). Les autres études mesurant seulement la substance initiale dans le plasma n'employaient pas de doses équivalentes. Dans l'hypothèse que la concentration plasmatique varie linéairement en fonction de la dose, les concentrations plasmatiques ont donc été corrigées pour tenir compte de cette différence. Dans ces études, le rapport résultant entre les concentrations plasmatiques maximales, suite à l'administration orale de la dose par opposition à l'administration cutanée, se chiffre à 2,9 chez les femelles (15,2 contre 5,3μg/mL) et à 6,4 chez les mâles (7,1 contre 1,1 μg/mL). Malgré certaines incohérences entre les études citant des concentrations sanguines chez le rat (p. ex., des différences entre les sexes dans certaines études qui ne se retrouvent pas dans d'autres, le caractère inconnu de la radioactivité mesurée dans une étude), on juge la plus appropriée une approche prudente fondée sur les rapports inférieurs obtenus à partir des concentrations mesurées du produit initial, soit le DEET. L'agrégation des rapports applicables aux mâles et de ceux applicables aux femelles donne un facteur final de conversion d'environ 5. Cette valeur est multipliée par la CSENO obtenue dans l'étude sur la neurotoxicité du DEET administré en dose aiguë par la voie orale afin de déduire un équivalent cutané en vue de l'estimation des risques par exposition aiguë.

En plus de la conversion en équivalent pour l'exposition cutanée de la CSENO correspondant à l'intoxication aiguë par la voie orale, les chercheurs ont intégré un facteur de correction additionnel. De nombreuses études évaluant l'absorption cutanée chez l'humain et chez le rat révèlent l'existence d'un facteur d'environ 5 entre l'absorption cutanée du DEET chez le rat (38,5 % en moyenne) et chez l'humain (7,5 % en moyenne). Ce facteur de correction de 5 a été intégré à l'estimation des risques d'intoxication aiguë et à moyen terme.

Compte tenu des deux facteurs, les chercheurs ont établi la ME pour l'intoxication aiguë par l'exposition cutanée au moyen de l'équation suivante :

$$\text{ME aiguë} = \frac{\text{CSENO orale aiguë} \times 5 \text{ (facteur de conversion oral/cutané)} \times 5 \text{ (facteur de correction rat/humain de l'absorption cutanée)}}{\text{exposition cutanée humaine}}$$

Au moyen de cette approche et des degrés d'exposition cutanée calculés pour les adultes et pour les enfants, on constate que l'estimation des risques d'intoxication aiguë conduit à des ME acceptables pour les adultes à toutes les concentrations de produits à base de DEET dans les cas d'application unique ou d'applications quotidiennes multiples. Dans le cas des enfants, des ME acceptables ont été obtenues pour les produits contenant au plus 35 % de DEET appliqué une seule fois par jour. En cas de multiples applications quotidiennes cependant, seuls les produits contenant au plus 10 % de DEET sont acceptables.

Les chercheurs ont aussi procédé à des estimations des risques d'intoxication aiguë chez l'enfant et chez l'adulte présentés par les produits combinant le DEET à des agents de protection contre le soleil. Les ME associées à ces produits sont inacceptables tant pour l'adulte que pour l'enfant à qui ces produits seraient appliqués plusieurs fois par jour.

Les chercheurs ont estimé indépendamment les risques encourus par les enfants de 6 mois à 2 ans. Pour cette estimation, il faut combiner l'exposition à partir de 2 voies d'exposition, cutanée et orale (ingestion autre que d'origine alimentaire, résultant des contacts de la main à la bouche). L'estimation des risques d'intoxication par exposition cutanée se fait de la même manière qu'elle est faite pour les adultes et les enfants (c.-à-d. CSENO orale de 200 mg/kg m.c. par jour transformée en un équivalent d'exposition cutanée en la multipliant par 5 et en corrigeant pour tenir compte des différences sur le plan de l'absorption cutanée entre l'humain et le rat, soit en multipliant à nouveau par 5). Cependant, quant à l'estimation des risques présentés par l'exposition orale autre que d'origine alimentaire, la CSENO tirée de l'étude sur la neurotoxicité par exposition aiguë peut être utilisée directement de concert avec la valeur estimée de l'exposition orale pour calculer une ME (c.-à-d. qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre, la voie orale utilisée dans l'étude étant représentative de la voie d'exposition). Dans les estimations chiffrées des risques, ceux associés à des voies distinctes d'exposition sont combinés si la valeur de référence toxicologique est commune aux deux voies d'exposition. Dans le cas de l'estimation des risques encourus par les enfants de 6 mois à 2 ans exposés au DEET, les risques présentés par la voie cutanée d'exposition sont combinés à ceux présentés par la voie orale (contacts de la main à la bouche) puisque la valeur de référence toxicologique est commune aux deux voies d'exposition. Les risques sont combinés grâce à l'équation suivante (où ME_T est la marge d'exposition des enfants de 6 mois à 2 ans) :

$$ME_T = \frac{1}{\frac{1}{ME_{Orale}} + \frac{1}{ME}\,cu}$$

Des ME combinées ont été calculées en fonction de toutes les concentrations des formulations et en fonction de scénarios d'applications cutanées (quotidiennes) uniques ou multiples. En cas d'une unique application quotidienne, on obtient des ME acceptables s'il se produit au plus 6 à 8 contacts de la main à la bouche lorsqu'il s'agit de produits contenant au plus 10 % de DEET. Lorsqu'on se penche sur le cas de produits contenant au moins 15 % de DEET, on obtient des ME insuffisantes en ne tenant compte que de l'estimation portant sur la voie cutanée (c.-à-d. sans tenir compte des contacts de la main à la bouche). En cas d'applications quotidiennes multiples sur l'épiderme, on obtient toujours des ME insuffisantes, peu importe la concentration de DEET.

5.2.3 Estimation des risques à moyen terme

Le DEET peut aussi être utilisé quotidiennement sur de longs intervalles. Les chercheurs ont établi des ME associées à l'exposition cutanée à moyen terme d'enfants et d'adultes à différents produits contenant du DEET en prenant la CSENO de l'étude de 90 jours sur l'exposition cutanée du rat, soit 300 mg/kg m.c. par jour, et en apportant une correction pour tenir compte de la différence sur le plan de l'absorption cutanée entre l'humain et le rat, soit une multiplication par 5. Les ME à moyen terme sont calculées au moyen de l'équation suivante :

$$\text{ME moyen terme} = \frac{\text{CSENO cutanée moyen terme} \times 5 \text{ (facteur de correction rat/humain de l'absorption cutanée)}}{\text{exposition cutanée humaine}}$$

Suivant cette approche, des ME acceptables sont obtenues pour les adultes uniquement avec des produits qui contiennent au plus 30 % de DEET. Pour les enfants, des ME acceptables sont obtenues uniquement avec des produits qui contiennent au plus 10 % de DEET. Quant aux produits combinant le DEET à des agents de protection contre le soleil, aucune ME adéquate n'est obtenue, peu importe qu'il s'agisse des enfants ou des adultes. Quant aux enfants de 6 mois à 2 ans, aucune ME adéquate n'est obtenue, peu importe la concentration de DEET.

5.3 Conclusions

Compte tenu des ME obtenues pour cette estimation des risques, il s'impose des restrictions concernant les produits contenant du DEET. Les produits contenant plus de 30 % de DEET donnent lieu à des ME à moyen terme inadéquates pour la protection des adultes et, à ce titre, la concentration de DEET dans ces produits devrait être limitée à un maximum de 30 %.

Dans le cas des enfants (de 2 à 12 ans), des ME acceptables, au regard de l'exposition aiguë et à moyen terme, ne sont obtenues qu'avec les produits contenant 10 % de DEET au maximum. Compte tenu de ces résultats, l'utilisation de produits contenant au plus 10 % de DEET est la seule acceptable pour cette sous-population.

Quant aux enfants de 6 mois à 2 ans, une ME correspondant à l'exposition aiguë n'est acceptable que s'il est pratiqué une seule application d'un produit contenant au plus 10 %

de DEET. Cependant, les ME correspondant à l'exposition à moyen terme sont toutes inadéquates, peu importe la concentration de DEET dans les produits. À ce titre, l'étiquette de tous les produits devrait mentionner que « ne pas appliquer ce produit plus d'une fois par jour sur les enfants de 6 mois à 2 ans ».

Aucune estimation des risques pour les enfants de moins de 6 mois n'a été effectuée puisqu'on juge que des mesures autres que chimiques peuvent être adoptées pour assurer leur protection contre les insectes piqueurs. Par conséquent, l'étiquette de tous les produits devrait mentionner de « NE PAS APPLIQUER ce produit à des petits de moins de 6 mois ».

Compte tenu des données traitant des accidents dont ces produits sont à l'origine dans la population, il est recommandé d'uniformiser le libellé des étiquettes concernant les mesures de premiers soins.

Faute de données pour déterminer l'exposition au DEET lors du port de vêtements imprégnés de cette substance, il est impossible de fixer une ME. Toutefois, l'exposition de cette nature à des produits contenant du DEET ne devrait pas conduire à une exposition supérieure à celle à laquelle on se soumet en appliquant ces produits à la même concentration directement sur l'épiderme. À ce titre, les mêmes recommandations devraient s'appliquer à ces produits.

Les produits combinant le DEET à des agents de protection contre le soleil soulèvent certaines difficultés sur le plan de la formulation d'énoncés convenant aux deux matières actives. Les énoncés du type « Appliquer généreusement » sont requis sur les étiquettes de produits servant à la protection contre le soleil, mais les étiquettes des produits contenant du DEET doivent mentionner d'en « Appliquer en petite quantité ». Les ME applicables aux produits contenant 10 % de DEET et un agent de protection contre le soleil sont adéquates pour les adultes et les enfants en cas d'une seule application. Mais lorsque plusieurs applications sont effectuées, les ME n'atteignent pas la valeur cible de 100. Les ME correspondant à l'exposition à moyen terme aux produits combinés contenant plus de 10 % de DEET sont toutes inadéquates. Il est recommandé de retirer du marché les produits combinés.

5.4 Consultations

La version provisoire de l'estimation des risques présentés par le DEET a été remise au DITF qui l'a commentée. Dans une réponse détaillée, celui-ci a défini plusieurs sources de préoccupations importantes que soulève pour lui l'estimation provisoire des risques. Principalement, le groupe de travail n'admet pas la CSENO déterminée dans l'étude de 90 jours sur la toxicité du DEET par exposition cutanée qui a servi à l'estimation des risques à moyen terme. En outre, il indique son désaccord face au choix de la méthode retenue pour calculer le facteur de conversion ayant servi à établir une CSENO équivalente pour l'exposition cutanée à partir de l'étude sur la neurotoxicité aiguë employée dans l'estimation des risques d'une exposition cutanée aiguë. Le groupe de

travail a plutôt proposé plusieurs autres approches à l'estimation des risques d'intoxication aiguë.

En plus des commentaires du DITF et compte tenu de la complexité des estimations des risques présentés par le DEET, l'ARLA a également demandé l'avis d'un comité consultatif scientifique (CCS). Elle a demandé à ce dernier, composé de 5 représentants de la Société canadienne de pédiatrie, de répondre à des questions précises sur les données qui ont servi à l'estimation des risques. Elle lui a aussi demandé de lui fournir un avis sur l'utilisation des produits combinant un insectifuge à des agents de protection contre le soleil. Un représentant du Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques (BEPP) de Santé Canada a également pris part à cette consultation. Voici un résumé des conclusions auxquelles ils sont arrivés.

On juge que l'étude de 90 jours sur la toxicité par la voie cutanée est le point de référence toxicologique le plus approprié en ce qui a trait à l'estimation provisoire des risques à moyen terme. La CSENO de cette étude se chiffre à 300 mg/kg m.c. par jour, les critères adoptés étant le ralentissement du gain de masse corporelle chez les mâles et une légère toxicité rénale chez les femelles à 1000 mg/kg m.c. par jour. Le DITF est d'avis que la CSENO de cette étude devrait être fixée à 1000 mg/kg m.c. par jour compte tenu du fait que, selon lui, ces effets ne sont pas attribuables au traitement ou ne concernent pas l'humain. Au terme des consultations, le CCS et le représentant du BEPP jugent que la CSENO de cette étude devrait effectivement se chiffrer à 300 mg/kg m.c. par jour. Cette conclusion correspond assez bien aux conclusions auxquelles sont parvenues d'autres agences de réglementation, tels que l'U. S. EPA et le California Department of Pesticide Regulation. Par conséquent, on juge qu'aucun changement n'est nécessaire et le point de référence toxicologique critique pour l'estimation des risques à moyen terme par exposition cutanée demeure la CSENO de 300 mg/kg m.c. par jour déterminée dans l'étude de 90 jours sur la toxicité.

Pour l'estimation provisoire des risques par exposition cutanée aiguë, la CSENO de 200 mg/kg m.c. par jour, associée à la neurotoxicité orale aiguë chez le rat, a été convertie en une CSENO équivalente pour l'exposition cutanée au moyen de données pharmacocinétiques provenant du rat.

À cette fin, les chercheurs ont pris comme base de comparaison la surface sous la courbe, qui correspond à la dose absorbée totale dans les 24 h suivant l'administration orale ou cutanée de la substance à l'essai dans une étude pharmacocinétique chez le rat, et ils ont établi un facteur de conversion égal à 4,5. On juge que cette valeur est appropriée puisque des signes cliniques de toxicité ont été observés dans l'étude sur la neurotoxicité jusqu'à 24 h après l'administration de la dose. Le DITF a écarté les effets à 24 h et il est parvenu à la conclusion qu'il existe une corrélation entre les effets observés au bout de 1 h dans l'étude sur la neurotoxicité et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) observée dans le cadre de l'étude pharmacocinétique. C'est ce qui l'a conduit à proposer un facteur de conversion de 18 reposant sur la comparaison des C_{max}. En retenant l'hypothèse selon laquelle le DEET doit probablement pénétrer rapidement dans le cerveau et en sortir tout aussi rapidement, le CCS est aussi d'avis que la C_{max} reflète mieux la toxicité observée et

qu'elle devrait être appliquée à la détermination du facteur de conversion. Il n'a pas recommandé l'adoption d'aucune valeur spécifique ni d'ensembles de données. Le représentant du BEPP a attiré l'attention sur la variabilité des données pharmacocinétiques (c.-à-d. le manque de cohérence dans les différences entre les sexes observées dans les résultats, l'absence de pics nets de concentration plasmatique) et il a fait remarquer que la surface sous la courbe constituerait une base de comparaison plus adéquate. De plus, il a affirmé que si la C_{max} devait être utilisée, le rapport de 18 recommandé par le DITF serait particulièrement peu approprié. Compte tenu de ces deux opinions, il a été décidé d'appliquer une approche plus prudente que celle suggérée par le DITF. Le facteur de conversion de 5 qui a été retenu, est fondé sur un ensemble différent de données sur les C_{max}, tirées de la base de données pharmacocinétiques chez le rat.

Même s'il n'est pas conseillé d'appliquer des produits à base de DEET aux enfants de moins de 2 ans, les préoccupations croissantes auxquelles donnent lieu les maladies transmises par les moustiques (comme le virus du Nil occidental) imposent la tenue d'une estimation des risques encourus par cette sous-population. S'appuyant sur l'estimation provisoire, le CCS a accordé son « appui réservé à l'utilisation du DEET sur les enfants âgées de 6 mois à 2 ans » et il a mentionné l'existence de « situations présentant clairement des risques dans de nombreux endroits au Canada en rapport avec l'exposition des nourrissons aux moustiques et à d'autres insectes ». Il a également suggéré des énoncés relatifs au mode d'emploi de ces produits sur les enfants de 6 mois à 2 ans, qui ont été intégrés aux recommandations relatives aux étiquettes. À noter également que le CCS n'approuve pas l'utilisation de ces produits sur les enfants de moins de 6 mois.

Par le passé, les produits combinant les agents de protection contre le soleil et les insectifuges comme le DEET ont été homologués en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et de la *Loi sur les aliments et drogues*. On admettait que l'emploi de ces produits pouvait donner lieu à une surapplication de DEET, à cause même des modes d'emploi contradictoires (c.-à-d. que les agents de protection contre le soleil doivent être appliqués abondamment et fréquemment pour accentuer le plus possible la protection contre le soleil, mais qu'il faut utiliser peu d'insectifuge comme le DEET et ne pas en appliquer trop souvent). À cause de cela, le CCS a déclaré qu'il « ne croit pas qu'il puisse exister une justification clinique au maintien de l'homologation de produits combinant les agents de protection contre le soleil et le DEET ». Le BEPP est également de cet avis.

6.0 Évaluation de la valeur

6.1 Biologie des organismes nuisibles

On juge que les arthropodes dont le nom figure sur l'étiquette des insectifuges corporels homologués sont nuisibles parce qu'on sait ou suspecte que ces organismes s'attaquent aux personnes et se nourrissent de leur sang. Ce sont seulement les femelles des moustiques *(Culicidae)*, des simulies ou mouches noires (*Simuliidae)*, des brûlots (*Ceratopogonidae*) et des mouches à chevreuil (*Tabanidae*) qui sont hématophages. Chez les mouches piquantes des étables (*Stomoxyx calcitrans*) et les puces (*Siphonaptera*), les

adultes des deux sexes sont hématophages. Chez les aoûtats (*Trombiculidae*), ce sont seulement les larves qui se nourrissent du sang des vertébrés, mais chez les tiques (*Acarina*), c'est vrai des sujets des deux sexes de tous les stades mobiles (larves, pupes et adultes). Au Canada, aucun de ces organismes nuisibles n'a l'être humain comme hôte principal, celui-ci n'étant un hôte accidentel que pour certains d'entre eux (p. ex., mouche piquante des étables, puce du chat).

6.2 Importance médicale

L'hématophagie peut causer de l'inconfort, une perte de sang, des allergies ou la paralysie (tique d'Anderson) et être infectieuse. Malgré la rareté des cas, les maladies transmises par des arthropodes au Canada sont l'encéphalite virale (équine de l'Ouest, équine de l'Est, de Saint-Louis), transmise par les moustiques (*Culex*), et la maladie de Lyme, transmise par *Ixodes scapularis* (tique à pattes noires). Le virus du Nil occidental a été décelé pour la première fois au Canada en 1999 et des oiseaux infectés à l'état sauvage ont été trouvés à l'été de 2001 dans le sud de l'Ontario. L'existence de ces maladies ou la menace qu'elles font peser sur la population ont stimulé la vente des insectifuges corporels au Canada.

Le Programme de médecine des voyages du Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada conseille aux personnes qui se rendent à l'étranger d'employer des insectifuges corporels pour se prémunir contre des maladies tropicales comme la malaria, transmise par les anophèles (qui ne sont pas des organismes nuisibles importants au Canada) et la leishmaniose, transmise par le phlébotome (rare au Canada et jamais nuisible). À titre d'exemple, consultez le site Web sur la prévention de la malaria (www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/malar97/index.html). Avant leur départ, les voyageurs peuvent se procurer ces produits au pays. Ni la réévaluation du DEET ni l'évaluation de la valeur des nouveaux insectifuges corporels présentés pour homologation n'ont inclus d'estimation de leur valeur dans d'autres pays. Bien qu'aucun pays n'ait bien documenté l'efficacité des insectifuges corporels contenant du DEET en termes de protection des personnes contre les maladies transmises par des arthropodes, il est probable que les produits canadiens contenant du DEET sont aussi efficaces à l'étranger que les équivalents de ces pays.

6.3 Importance relative des organismes nuisibles

Les moustiques des genres *Ochlerotatus* et *Aedes*, particulièrement les moustiques précoces du groupe *Oc. communis* au printemps et du groupe *Aedes vexans* l'été, ainsi que les simulies, particulièrement les membres du complexe *Simulium venustum*, sont les principaux arthropodes nuisibles hématophages au Canada. La présence des mouches piquantes des étables et des mouches à chevreuil peut être très désagréable en certains endroits, et les morsures des tiques sont redoutées parce que ces organismes peuvent transmettre la maladie de Lyme. Cependant, les problèmes liés aux moustiques et aux simulies sont probablement à l'origine de la plus grande partie des ventes d'insectifuges corporels au pays. Les étiquettes de nombreux produits contenant du DEET allèguent l'efficacité contre d'autres organismes nuisibles, mais il n'est pas établi si cela tient au

fait que ces derniers ont de l'importance ou qu'ils étaient déjà intégrés depuis longtemps aux profils d'emploi du DEET.

6.4 Raison d'être de la réévaluation de la valeur

Tel que mentionné dans l'avis A90-01, l'un des 6 facteurs contribuant à la décision de réévaluer les insectifuges corporels était l'existence d'« une incertitude concernant l'efficacité alléguée de tous les produits homologués quant aux organismes repoussés, aux utilisations et à la durée de la protection mentionnée ». Cela a conduit à un appel de données sur l'efficacité des produits et au dépouillement bibliographique.

6.5 Examen des données

6.5.1 Méthode

6.5.1.1 Insectes volants

La majeure partie des données examinées sur l'efficacité provient de l'application sur l'avant-bras ou le bas des jambes des insectifuges à des doses déterminées, et de l'exposition continuelle ou intermittente des surfaces traitées à des insectes en cage privés de repas sanguin ou à des populations d'insectes piqueurs en liberté. La durée de protection totale (DPT) est l'indice d'efficacité le plus courant. La DPT est égale à l'intervalle entre l'application de l'insectifuge et la première morsure *confirmée* (une morsure suivie d'une autre dans les 30 minutes). Cela constitue un indice approprié aux PC parce que la plupart des utilisateurs souhaitent une protection *complète,* plutôt que partielle, pendant une période prolongée.

Pour la plupart des essais au laboratoire, les chercheurs ont utilisé le moustique de la fièvre jaune (*Aedes aegypti* L.) ou la mouche piquante des étables (*Stomoxys calcitrans* L.) élevés dans des conditions uniformes, du même âge et dans le même état nutritif. Les insectifuges ont été appliqués en doses uniformes par intervalles prescrits jusqu'à ce que le volontaire se soit fait mordre. La DPT est égale à l'intervalle entre le traitement et la première morsure confirmée.

Lors des essais au champ sur les moustiques et d'autres mouches piquantes, la surface exposée découlait du comportement d'attaque des insectes. Certains essais réalisés sur des vestes traitées servaient à déterminer dans quelle mesure les insectifuges protégeaient les parties *non traitées*, mais exposées du corps des volontaires, comme le visage et les mains, alors que d'autres essais servaient à mesurer la fréquence de déplacement des insectes qui se posaient sur ces vêtements.

6.5.1.2 Puces

Les données sur l'efficacité des insectifuges destinés à repousser les puces proviennent toutes d'essais au laboratoire.

6.5.1.3 Tiques

Les chercheurs ont ordinairement évalué l'efficacité des insectifuges contre les tiques tout en évitant que ces organismes ne mordent des personnes. Lors d'essais au laboratoire, les chercheurs jugeaient que les tiques étaient repoussées lorsqu'elles ne parvenaient pas à franchir un chausson imprégné pour se fixer à la peau au-dessous, ou lorsqu'elles s'arrêtaient, faisaient demi-tour ou se laissaient tomber lorsqu'elles venaient en contact avec une partie de l'épiderme traité en bande avec un insectifuge. Pour la plupart des essais au champ, les chercheurs ont fait appel à des personnes qui portaient des vêtements imprégnés d'insectifuge ou sur lesquels le produit avait été pulvérisé et qui marchaient ou se tenaient debout, assises ou couchées dans des habitats infestés de tiques pendant une période déterminée. L'efficacité de l'insectifuge était généralement évaluée en comparant le nombre de tiques sur les vêtements et la peau de volontaires qui portaient des vêtements traités à leur nombre sur les vêtements et la peau de volontaires qui portaient des vêtements non traités. Dans une étude, les volontaires se tenaient assis dans un habitat infesté de tiques pendant 30 minutes et comptaient une « morsure » chaque fois qu'une tique restait plus de 15 secondes sur leur jambe traitée avec un insectifuge.

6.5.1.4 Aoûtats

Les essais d'insectifuges sur les aoûtats (*Trombiculidae*) en laboratoire ont été examinés mais aucun rapport d'essais au champ n'a été retracé.

6.5.2 Critères d'inclusion des données

L'objectif était d'inclure uniquement des données d'essais réalisés sur des personnes et où étaient mentionnés les doses, les arthropodes utilisés et le nombre de morsures sur les sujets servant de témoins afin d'évaluer la pression exercée par les arthropodes. Le choix des essais au champ devait se limiter aux essais réalisés en sol canadien ou dans des zones comparables (p. ex., nord des États-Unis, Russie) et portant sur des espèces dont la présence est connue au Canada. Cependant, il y a eu des exceptions. Des données de laboratoire concernant *Aedes aegypti* ont été intégrées, même si cet insecte ne se trouve pas au Canada, parce qu'il est le seul moustique sur lequel pratiquement tous les insectifuges ont été testés. Puisque peu de rapports d'essais sur les brûlots et les mouches à chevreuil ont été trouvés, un seul ayant été réalisé au Canada, les règles ont été assouplies de manière à inclure des essais réalisés dans le sud des États-Unis sur des espèces inconnues au Canada (p. ex., *Chrysops atlanticus*) ainsi que des essais sur des espèces non identifiées. Aucun résultat d'essais sur la protection des personnes contre les aoûtats n'a été retracé. Des résultats d'essais *in vitro* ont donc été utilisés.

6.5.3 Doses

La dose d'insectifuge administrée dépend de la quantité exprimée en volume de la formulation appliquée, de la superficie traitée et de la concentration (poids-poids (p/p) ou poids-volume (p/v)) de la matière active dans la formulation. Il fallait que les doses (mg/cm^2) soient exprimées en mg de matière active (m.a.) par cm^2 d'épiderme afin qu'on

puisse regrouper les résultats d'essais similaires. Les doses étaient indiquées dans de nombreux rapports et on a supposé qu'elles étaient exactes. Lorsqu'elles n'étaient pas indiquées, il a fallu les estimer, parfois à partir de renseignements incomplets.

Dans le cadre de cette réévaluation, le pourcentage de m.a. a été la principale forme d'expression de la dose, l'hypothèse employée voulant que les solutions étaient elles-mêmes données en p/v, que 1,0 mL de produit était appliqué et que la superficie de l'avant-bras était de 600 cm^2. Afin de pouvoir comparer les doses de formulation appliquée en mL par bras aux doses de m.a. exprimées en mg/cm^2, on a appliqué la formule suivante :

Dose (mg/cm^2) = (% m.a. × 1000 mg) / (600 cm^2 × 100 mL) = (% m.a.) / 60

Dans quelques essais au laboratoire, les chercheurs ont utilisé des doses pouvant atteindre 5,0 mg/cm^2. Cependant, le dépouillement de la documentation n'a fait apparaître aucun autre cas où la dose était supérieure à 1,67 mg/cm^2, c.-à-d. la dose obtenue en appliquant 1 mL de l'insectifuge liquide non dilué de densité égale à 1,00 à un avant-bras dont la superficie est égale à 600 cm^2. Bien entendu, cette limite supérieure est arbitraire et il suffit d'appliquer davantage du produit pour la dépasser. La densité du DEET technique étant égale à 1,00, la dose obtenue en appliquant 1 mL de DEET non dilué sera exactement le double de la dose obtenue en appliquant 1 mL d'une solution à 50 % de DEET.

6.5.4 Traitement des données

L'efficacité a été évaluée en ajustant des modèles linéaires généraux aux données sur la DPT (au moyen du programme GLIM 4.0, Numerical Algorithms Group Ltd., Oxford, R.-U.) Chaque point correspond à une DPT moyenne qui correspond elle-même à un traitement (dose) dans un essai. À chaque analyse, la première étape était d'ajuster chacune des variables explicatives (concentration de DEET, mécanisme d'administration et site) aux données sur la DPT. Celait procurait une évaluation de l'influence de la variable sur la variance. Ensuite, les variables étaient ajustées pas à pas en commençant par le facteur expliquant le plus la variance et en finissant par celui l'expliquant le moins. L'influence des interactions à 2 critères a été évaluée de la même manière. Le modèle final reflète ce qui est minimalement adéquat pour décrire les données. Les formules spécifiques de modélisation employées pour l'ajustement aux données sont la formule linéaire et quadratique générale ($y= a + mx + bx^2$), logarithmique ($y = a + b \ln(x)$) et polynomiale inverse ($y = x / (a + bx)$).

6.5.5 Résultats

Cette réévaluation a porté sur les résultats de 272 essais. Ici, le terme « essai » désigne un essai ou une série d'essais réalisés au moyen du même insectifuge et de la même formulation, à la même dose, contre la même colonie ou la même population au champ d'organismes nuisibles, au même endroit et au cours de la même période. Bon nombre des rapports examinés présentent des résultats de plusieurs essais. Ces essais ont porté sur

53 espèces d'arthropodes (certains rapports ne mentionnent pas les espèces). Il n'y avait pas assez de données sur chacun des groupes d'arthropodes pour permettre d'établir des différences constantes entre les espèces prises une à une, sur le plan de leur réaction à quelque insectifuge que ce soit, de sorte que les données de plusieurs espèces étaient généralement regroupées (voir les notes ci-après sur chacun des groupes d'organismes nuisibles).

Un examen préliminaire des données a fait ressortir de grandes variations de la DPT entre les sujets et entre les essais à chaque concentration, mais il n'existait pas de différence constante entre les résultats correspondant aux solutions, aux produits sous pression, aux émulsions et aux applicateurs du type essuie-tout, et c'est pourquoi les résultats obtenus avec ces formulations ont été regroupés en vue d'analyses plus détaillées. Les essuie-tout ont été assimilés à des lotions offrant les mêmes pourcentages garantis de m.a. même si le papier compte comme un constituant de la formulation. Les formulations sous pression contiennent des propulseurs qui se volatilisent à la sortie de la buse, de sorte que les gouttelettes se posant sur l'épiderme et sur les vêtements de l'utilisateur contiennent une plus forte concentration de m.a. que ne l'indique la garantie. Un relevé des produits sous pression homologués qui a été effectué en février 1998 montre que le fait d'exclure les propulseurs des formulations équivaudrait à une hausse de la garantie de 23,4 à 26,3 % pour 23 produits contenant uniquement du DEET, de 10,0 à 11,1 % pour 3 produits contenant du DEET et du MGK 264, et de 30,1 à 38,6 % pour 9 produits contenant du DEET, du MGK 326 et du MGK 264. Bien que ces produits sous pression se concentrent lorsqu'ils sont pulvérisés, il a fallu intégrer leurs résultats aux résultats regroupés en fonction de la concentration de la m.a. avant la pulvérisation parce que la plupart des rapports sur les essais de produits sous pression n'indiquaient pas le pourcentage de propulseur dans les formulations.

6.5.5.1 Solutions, émulsions et produits sous pression contenant uniquement du DEET

6.5.5.1.1 Moustiques (*Culicidae*)

La plupart des données de laboratoire (57 essais sur 63) portaient sur *Aedes aegypti*. Il existe bien certaines données sur *Anopheles quadrimaculatus* et *Culex quinquefasciatus*, mais elles ne sont pas assez abondantes pour permettre de faire ressortir des différences constantes entre les genres sur le plan de leur réaction à l'un ou l'autre des insectifuges testés.

Les résultats de 55 essais au champ (reçus jusqu'en 1995) réalisés sur des moustiques au Canada (Manitoba, Ontario et Québec), aux É.-U. et en Russie ont été passés en revue. Ces essais ont porté sur au moins 24 espèces des genres *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Culiseta*, *Mansonia* et *Psorophora*. *Aedes* (notamment du sous-genre *Ochlerotatus*, maintenant élevé au rang du genre) a prédominé dans 89 des études. *Aedes communis*, *Aedes canadensis*, *Aedes cinereus*, *Aedes excrucians*, *Aedes fitchii*, *Aedes sticticus* et *Aedes vexans*, tous des organismes nuisibles notoires au Canada, étaient les espèces les plus communes. La plupart des essais dont les résultats étaient disponibles pour réévaluation portaient sur plusieurs espèces d'*Aedes*, et il ne ressortait pas de différence

nette dans la réaction de ces diverses espèces. Les résultats obtenus à partir de tous les *Aedes*, et à l'exclusion des autres genres, ont été inclus dans l'analyse GLIM. La plupart des essais se sont déroulés de jour car c'est plus facile de détecter les morsures. C'est ainsi que s'explique le peu d'essais portant sur *Anopheles* et *Culex*, qui piquent surtout la nuit. Cela signifie aussi que les DPT reposent sur des résultats applicables aux moustiques actifs le jour seulement, mais que les insectifuges corporels sont recommandés également pour la protection des personnes contre les moustiques actifs la nuit, comme les *Culex* qui servent de vecteurs au virus du Nil occidental.

Le DEET est le seul insectifuge dont l'emploi est justifié par les résultats de plusieurs essais à toutes les concentrations sur une vaste plage de concentrations contre *Aedes*, et ces résultats font ressortir de grandes variations individuelles. Par exemple, les formulations à 15 % correspondent à des DPT moyennes de 252 à 434 minutes, mais à des DPT *individuelles* de 206 à 528 minutes. On peut s'attendre à des variations dans les résultats des essais au champ à cause de différences sur le plan de la composition spécifique et des conditions météorologiques, mais ceux obtenus au laboratoire sur *Aedes aegypti* dans des conditions établies sont encore plus variables, les DPT moyennes se chiffrant à 132-308 minutes et les DPT *individuelles* se chiffrant à 60-360 minutes.

Aux fins de cette réévaluation, les résultats des essais au laboratoire (sur *Aedes aegypti*) et des essais au champ (sur *Aedes* spp.) ont été combinés parce que l'analyse n'a pas révélé de différences significatives entre ces deux catégories de résultats. La relation entre la DPT et la concentration de DEET est la mieux décrite par une fonction logarithmique ($F_{1,100} = 146,1$, $P < 0,001$, $r^2 = 0,59$, tableau 2). Ainsi, l'efficacité DPT *f* (dose) décroît à mesure que la concentration de DEET s'accroît (tableau 3 et figure 1). Les modèles quadratiques et polynomiaux inverses font ressortir une relation similaire. Ainsi, la DPT prévue par l'équation de régression augmente par un facteur de 3,5 entre 5 et 30 % de DEET, mais seulement par un facteur de 1,5 entre 30 et 100 % de DEET. Alors, même si la DPT moyenne à 100 % de DEET est de beaucoup supérieure à la DPT moyenne à 25 ou à 50 % de DEET (677 ± 82 minutes, 344 ± 21 minutes et 427 ± 25 minutes, respectivement, $P < 0,05$), l'efficacité *f* (dose) unitaire, elle, est de beaucoup inférieure, soit 6,7 minutes par unité de pourcentage de DEET pour les formulations à 100 %, à comparer à 8,5 minutes pour celles à 50 %, et à comparer à 13,8 minutes pour celles à 25 % (les valeurs prédites par l'équation de régression sont très voisines de celles-ci, à 5,6, 9,1 et 14,1 minutes par unité de pourcentage de DEET, respectivement). En d'autres termes, on obtient une protection plus durable en appliquant deux fois du DEET à 25 % au lieu d'appliquer une fois du DEET à 100 % (688 minutes contre 677), mais avec seulement la moitié de la matière active. De plus, le fait d'appliquer trois fois du DEET à 10 % améliorerait beaucoup la durée de la protection (735 minutes) avec moins du tiers de la matière active.

Cette efficacité peut être encore plus prononcée dans les conditions au champ typiques d'un été canadien, où la longueur du jour peut s'élever à 15 ou 16 heures et où les moustiques piquent surtout vers le crépuscule et vers l'aurore. Une seule application de DEET à 100 % ne suffirait pas dans un tel scénario (protection de 10 ou 11 heures seulement) et il en faudrait une autre. Ainsi, deux applications de DEET à 10 % ou à

25 % pourraient apporter une protection adéquate dans ces circonstances, et la quantité de DEET utilisée à la concentration de 100 % pourrait même être 10 fois supérieure à celle du DEET à 10 % (2 applications dans chaque cas). Aucune donnée ne montre que les produits concentrés sont essentiels à la protection contre les moustiques.

Tableau 2. Relations entre la DPT et la concentration de DEET appliqué à des sujets humains exposés à des insectes volants piqueurs. Les modèles linéaire et quadratique (DPT = $a + mx + bx^2$), logarithmique (DPT = $a + b \ln(x)$) et polynomiale inverse (DPT = $x / (a + bx)$) sont présentés. x, concentration de DEET; *, $P < 0{,}005$; **, $P < 0{,}01$; ***, $P < 0{,}001$; % valeurs > 50, proportion des résultats obtenus à des concentrations de DEET supérieures à 50 %.

Insecte	Modèle		R^2	% conc. > 50
Moustiques *Aedes* (57 essais au labo et 55 au champ)	Quadratique	$131 + 8{,}5x - 0{,}034x^2$***	0,6	7,8
	Logarithmique	$-133{,}6 + 151 \ln(x)$***	0,6	
	Polynomiale inverse	$x / (0{,}03556 + 0{,}0014x)$***	0,6	
Mouches piquantes des étables (22 essais au labo)	Linéaire	$116{,}8 + 4{,}7x$***	0,5	4,5
	Logarithmique	$-183{,}1 + 141{,}7 \ln(x)$***	0,6	
	Polynomiale inverse	$x / (0{,}06477 + 0{,}0012x)$***	0,6	
Simulies (25 essais au champ)	Linéaire	$213{,}8 + 3{,}2x$***	0,3	12
	Logarithmique	$-22{,}4 + 106{,}5 \ln(x)$**	0,3	
	Polynomiale inverse	$x / (0{,}01764 + 0{,}00237x)$	0,1	
Brûlots (14 essais au champ)	Linéaire	$92{,}7 + 4{,}6x$***	0,9	21
	Logarithmique	$-227{,}4 + 158{,}3 \ln(x)$***	0,8	
	Polynomiale inverse	$x / (0{,}05626 + 0{,}0015x)$***	0,9	
Mouches à chevreuil (11 essais au champ)	Linéaire	$18{,}1 + 1{,}8x$**	0,6	27
	Logarithmique	$-180{,}6 + 80{,}0 \ln(x)$*	0,5	
	Polynomiale inverse	$x / (0{,}2901 + 0{,}0024x)$***	0,6	

Figure 1. Graphique de la fonction logarithmique $y = a + b \ln(x)$ de la DPT du DEET contre les moustiques *Aedes*, où y est la DPT en minutes et $\ln(x)$ est le logarithme naturel de la concentration en pourcentage du DEET de qualité technique. Cercles, moyennes des essais; ligne pleine, valeurs prédites par l'équation de régression. La fonction est insensible à l'emplacement de l'expérience (au champ ou au laboratoire; $F_{1,99} = 0,4$, $P > 0,05$) ou aux méthodes d'application (suspensions liquides ou solutions contre produits sous pression; $F_{1,97} = 0,3$, $P > 0,05$).

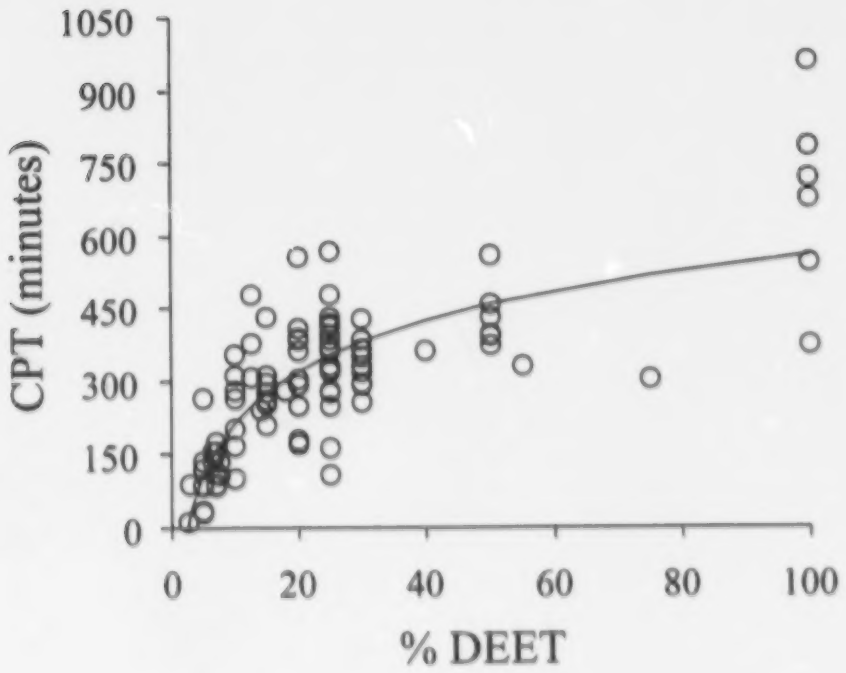


Tableau 3. DPT calculées en fonction d'une concentration de 5 % à 100 % de DEET, avec les moustiques du genre *Aedes*, dérivées de la fonction logarithmique $y = a + b \ln(x)$, où y est la DPT en minutes et en heures, et $\ln(x)$ est le logarithme naturel de la concentration en pourcentage du DEET de qualité technique.

% DEET	Durée de protection complète					
	Moyenne		Limite inférieure		Limite supérieure	
	Minutes	Heures*	Minutes	Heures*	Minutes	Heures*
5	110	2	76	1,5	144	2,5
10	214	3,5	158	2,5	270	4,5
15	276	5	208	3,5	344	5,5
20	319	5,5	243	4	395	6,5
25	352	6	269	4,5	469	8
30	380	6,5	281	5	469	8
40	424	7	326	5,5	522	8,5
50	458	7,5	354	6	562	9,5
75	519	9	402	6,5	636	10,5
100	562	9,5	437	7,5	687	11,5

* Arrondi à la demi-heure la plus près

On trouve sur l'étiquette de quelques PC de DEET des allégations précises sur la durée de protection, de 1 h à 8 h. L'étiquette d'autres PC est plus vague (p. ex., « agit pendant des heures », « protection extra-prolongée »). Très peu de produits s'appuient sur des données originales pour étayer de telles allégations et aucun des produits alléguant repousser plusieurs groupes d'organismes nuisibles ne fournit d'indication relative à d'éventuels écarts dans la durée de protection selon les groupes d'organismes nuisibles.

Il y a deux avantages à exiger que des durées de protection théoriques contre les moustiques figurent sur l'étiquette. En premier lieu, elles donnent à l'utilisateur une idée de ce qu'il peut attendre du produit et lui permettent de comparer le produit aux autres. Deuxièmement, elles lui permettent de comparer des insectifuges contenant du DEET à des insectifuges qui contiennent d'autres matières actives.

L'inscription de DPT prévues sur l'étiquette présente aussi deux désavantages. En premier lieu, les variations d'une personne à l'autre sont trop importantes pour que ces valeurs soient fiables. Deuxièmement, cela pourrait encourager l'emploi injustifié du produit si les personnes s'enduisaient automatiquement du produit à la fin de la période prévue, peu importe si le produit précédemment appliqué demeure toujours efficace ou si

les moustiques sont actifs ou pas. Ce problème sera réglé en ajoutant l'énoncé suivant : « Appliquer de nouveau au bout de x heures si nécessaire », où x est la DPT théorique.

Conclusion

Malgré de fortes variations selon les personnes de la DPT contre les moustiques associée au DEET, nous disposons d'une quantité suffisante de données au champ pertinentes en contexte canadien pour permettre de calculer des DPT théoriques pour les solutions, les émulsions et les produits sous pression contenant plus de 5 % de DEET (tableau 2, figure 1), sans qu'on doive réexaminer d'autres données spécifiques aux produits, à la condition que les formulations faisant l'objet d'une demande d'homologation soient équivalentes à celles de produits déjà homologués. On peut déterminer les DPT théoriques en consultant la courbe de régression ou en appliquant l'équation. Tout demandeur d'homologation souhaitant obtenir l'homologation d'un insectifuge en formulation standard et souhaitant alléguer une DPT supérieure devra présenter des données sur l'efficacité propres à son produit. Les produits contenant plus de 30 % de DEET ne sont pas essentiels à la protection contre les moustiques.

6.5.5.1.2 Mouches piquantes des étables (*Muscidae*)

Les résultats de 26 essais au laboratoire sur les mouches piquantes des étables (*Stomoxys calcitrans)* ont été passés en revue. Presque tous les essais ont été réalisés aux laboratoires de l'un des titulaires d'homologation, conformément à un protocole normalisé. On n'a trouvé que les résultats d'un seul essai au champ, effectué en Floride.

La réaction des mouches piquantes des étables au DEET est semblable à celle des moustiques, la fonction logarithmique et la fonction polynomiale inverse procurant le meilleur ajustement aux données ($F_{1,20} = 28$, $P < 0{,}001$, $r^2 = 0{,}58$; tableau 2). Mise à part la DPT élevée à 100 % de DEET, l'efficacité semble atteindre un maximum entre 20 % et 30 % de DEET. Puisqu'il manque des résultats correspondant aux concentrations comprises entre 50 % et 100 % de DEET, il a été impossible de procéder à une évaluation plus détaillée.

6.5.5.1.3 Simulies (*Simuliidae*)

Les résultats de 22 essais au champ sur les simulies, réalisés au Canada (Labrador, Ontario, Québec), aux É. U. (Maine, Massachusetts, New-York) et en Russie (Carélie, Krasnoïarsk, Krai) ont été passés en revue. Des simulies appartenant à 6 espèces ont été identifiées. *Simulium venustum* (en réalité un complexe d'espèces dont les principales sont *S. venustum* ss. et *S. truncatum*) et *Prosimulium mixtum* sont les principales. Les méthodes d'essai sont généralement les mêmes que celles appliquées aux moustiques.

La DPT obtenue contre la simulie est la mieux décrite par la fonction linéaire DPT = 213,8 + 3,2 (concentration de DEET) ($F_{1,24} = 12{,}7$, $P < 0{,}05$, $r^2 = 0{,}34$, tableau 2 et figure 2). Comme c'est le cas avec les moustiques, l'efficacité DPT f(dose) décroît à mesure que la concentration de DEET s'accroît. Par exemple, la DPT théorique à 25 % de

DEET se chiffre à 294 minutes, soit à 55 % de la DPT théorique à 100 % de DEET. Par conséquent, et comme on l'a vu avec les moustiques, deux applications de DEET à la concentration de 25 % procurent une protection plus longue qu'une seule application de DEET à la concentration de 100 %, mais avec seulement la moitié de la quantité de matière active.

Du fait qu'il existe seulement trois estimations de la DPT correspondant aux concentrations supérieures à 40 % de DEET (dans tous les cas, correspondant à la concentration de 100 %), les analyses ont été reprises sans ces valeurs. Ce travail terminé, on a constaté qu'il n'existe pas de relation entre la concentration de DEET et la DPT ($F_{1,21} = 0,1$, $P > 0,05$). En d'autres mots, la DPT contre la simulie qui correspond à la concentration de DEET égale à 7 % ne diffère pas statistiquement de celle correspondant à la concentration de DEET égale à 100 % (DPT = 253 minutes). Cela laisse entendre que de très faibles concentrations de DEET procureraient une protection adéquate contre les simulies.

6.5.5.1.4 Brûlots (*Ceratopogonidae*)

Les noms communs les moins ambigus pour les adultes des *Ceratopogonidae* hématophages sont « brûlots » en français et « biting midges » en anglais, et il serait préférable que ces deux noms soient les seuls à être utilisés sur l'étiquette des produits destinés à éloigner les *Ceratopogonidae*. Cependant, le terme « no-see-ums » serait un synonyme acceptable sur l'étiquette anglaise. Malheureusement, les termes de « sand flies » ou de « midges » sont employés sur l'étiquette de 41 produits alors qu'il s'agit sans doute de *Ceratopogonidae*. En Grande-Bretagne, les femelles hématophages des *Ceratopogonidae* sont appelées «midges ». Dans les pays anglophones, on emploie largement le terme de « sand flies » pour désigner les phlébotomines (*Psychodidae*), qui sont des vecteurs de la leishmaniose et d'autres maladies. Mais elles sont rarement trouvées au Canada et elles ne sont pas des vecteurs connus de maladies ni des organismes nuisibles ici. On devrait donc éviter d'employer ce nom sur les étiquettes des produits canadiens. Le nom de « phlébotomes » a été employé sur l'étiquette française de trois produits (en 1995) alors que l'anglais employait « sand flies ». Le nom de « midges » (en français, « moucherons ») est aussi le nom commun des *Chironomidae* adultes. Ces insectes peuvent devenir une nuisance lorsqu'ils sont abondants (p. ex., autour des ampoules allumées la nuit), mais ils ne sont pas hématophages et rien n'indique que les insectifuges corporels seraient efficaces.

Les résultats de 14 essais au champ contre les brûlots qui se sont déroulés aux É.-U. (Floride, Georgie, Caroline du Sud) et en Russie (Carélie) ont été passés en revue. Aucune étude canadienne n'a été trouvée et toutes les études américaines provenaient d'États du sud de ce pays. Des huit espèces de brûlots identifiés dans ces essais, trois seulement ont été signalées au Canada (*Culicoides canithorax, C. Hollensis* et *C. melleus*. Les méthodes d'essai sont généralement les mêmes que celles appliquées aux moustiques.

La DPT contre les brûlots semble se prolonger à mesure que la concentration de DEET s'accroît (tableau 2, figure 2), mais on ne dispose pas d'un nombre suffisant d'essais (14) pour procéder à des analyses détaillées.

6.5.5.1.5 Mouche à chevreuil et taon du cheval (*Tabanidae*)

Les résultats de 12 essais au champ contre la mouche à chevreuil (*Chrysops* spp.) et le taon du cheval (*Tabanus* spp.), qui se sont déroulés au Canada (Québec), aux É.-U. (Georgie, New Jersey, Orégon) et en Russie, ont été passés en revue. Trois des quatre espèces identifiées (*C. discalis*, *Tabanus lineola* et *T. nigrovittatus*) sont signalées au Canada, au contraire de *C. atlanticus*, la seule retrouvée dans la plupart des essais. Les méthodes d'essai sont généralement les mêmes que celles appliquées aux moustiques. Le DEET a été testé contre la mouche à chevreuil à l'intérieur de toute une plage de concentrations. Les résultats sont généralement mauvais.

La DPT contre la mouche à chevreuil semble se prolonger de façon linéaire ou selon un développement polynomial en fonction de la hausse de concentration de DEET (tableau 2). Toutefois, comme c'est le cas avec les brûlots, on ne dispose pas d'un nombre suffisant d'essais (11) pour procéder à des analyses détaillées.

Conclusions

Les données disponibles sur les mouches piquantes des étables, les simulies, les brûlots et les mouches à chevreuil semblent montrer que la durée de la protection s'allonge à mesure que la concentration de DEET s'accroît, mais ne suffisent pas pour prévoir des DPT en fonction de chacun des groupes d'organismes nuisibles et de chacune des concentrations. Il faudrait davantage de données sur l'efficacité qui soient applicables au Canada.

6.5.5.1.6 Puces (*Siphonaptera*)

On a trouvé seulement trois rapports portant sur des essais au laboratoire du DEET contre les puces, et dans un seul cas le produit était-il appliqué directement sur l'épiderme. Les puces ont mordu le bras de cinq des six volontaires immédiatement après le traitement. Le sixième a été mordu au bout d'une heure.

Conclusion

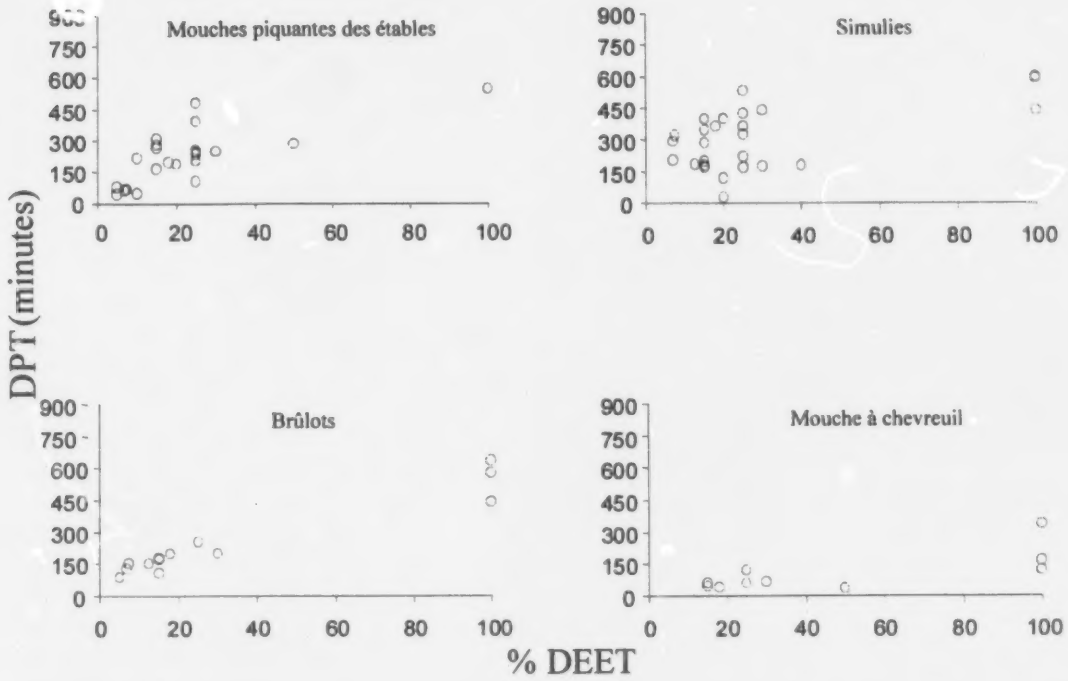
L'allégation à l'effet que le produit repousse les puces, qui apparaît sur 67 étiquettes de produits contenant du DEET, n'est plus acceptable tant que des données plus convaincantes ne seront pas présentées et évaluées.

6.5.5.1.7 Tiques (*Acari : Ixodidae)*

On a retracé les résultats de 17 essais au laboratoire et de 12 essais au champ d'insectifuges contre les tiques adultes et à l'état nymphal. Tous ces essais ont été réalisés aux É.-U. (Maryland, Massachusetts, New Jersey, Oklahoma). Les résultats étaient ordinairement exprimés en pourcentage d'efficacité insectifuge à différents moments suivant l'administration du traitement. À cause de différences dans les méthodes de traitement (application directe sur l'épiderme, pulvérisation sur les vêtements, imprégnation des vêtements), des critères d'efficacité retenus, des espèces choisies et de leur stade (adultes, nymphes ou larves), il est difficile de comparer ces résultats entre eux.

La plupart des résultats au champ portent sur la tique étoilée américaine (*Amblyomma americanum*), rarement trouvée au Canada. La tique américaine du chien (*Dermacentor variabilis*), la tique sanguine (*Rhipicephalus sanguineus*) et *Ixodes scapularis* (ou *I. dammini*) sont plus communes au Canada, mais nous disposons d'une moins grande quantité de données au champ sur celles-ci. Certains demandeurs d'homologation ont voulu alléguer spécifiquement que leur produit repousse *Ixodes scapularis* car c'est un vecteur de la maladie de Lyme. Des données obtenues au laboratoire montrent que le DEET appliqué sur l'épiderme est d'une efficacité sensiblement égale contre la tique étoilée américaine, la tique sanguine et *Ixodes scapularis.* Il existe aussi des données au champ montrant qu'il est efficace contre la tique étoilée américaine. Cela permet de supposer qu'il serait tout aussi efficace contre d'autres tiques, mais il faudrait obtenir des données au champ canadiennes pour obtenir confirmation de cela. Il existe davantage de données au champ sur l'efficacité des vêtements traités avec du DEET.

Figure 2. DPT en fonction de la concentration de DEET dans le cas des mouches piquantes des étables (essais au laboratoire), des simulies (essais au champ), des brûlots (essais au champ) et des mouches à chevreuil (essais au champ).



Des essais au laboratoire sur *I. scapularis* donnent des DPT de 250 minutes à la concentration de 35 % DEET et de 375 minutes à la concentration de 70 % DEET. Des essais au laboratoire contre *A. americanum*, *I. scapularis* et *R. sanguineus* aux concentrations de 15 % et de 40 % de DEET attestent d'une efficacité de 90-100 % 4 h après l'application du produit. À l'inverse, 3 h après son application, l'insectifuge sous pression à une concentration de 40 % de DEET a été partiellement efficace seulement contre les adultes de *D. variabilis*, d'*I. pacificus* et de *R. sanguineus*. Ce résultat est inférieur aux attentes. Le manque de constance dans les résultats obtenus par cette étude est peut-être attribuable à la méthode par dénombrement du nombre de « contacts » (morsures présumées) comme indice de potentiel insectifuge.

Dans un essai au champ qui s'est déroulé en Oklahoma, des chercheurs ont mesuré l'efficacité contre la tique étoilée américaine (*Amblyomma americanum*) de solutions à 12,5, 15, 25, 30, 40, 50 et 100 % de DEET au bout de 4, 6, 10 et 12 h après l'application du produit. Au bout de 10 h, les concentrations de 30, 40, 50 et 100 % de DEET conféraient toujours une protection de 92-100 %. Aux plus faibles concentrations, le produit s'est révélé être moins efficace, mais celle de 12,5 % conférait une protection de 93 % au bout de 1 h, celle de 15 % une protection de 100 % au bout de 4 h et celle de 25 % une protection de 92 % au bout de 6 h. Dans une autre étude au champ réalisée aux

É.-U. (New Jersey) sur *Amblyomma americanum*, où du DEET était employé à la concentration de 25 %, la protection conférée s'est élevée à seulement 90 % au bout de 0 à 30 minutes après le traitement, et à 87 % entre 240 et 270 minutes. Dans les deux études, les solutions de 25 % de DEET et plus procuraient une bonne protection partielle (supérieure à 70 %) longtemps après qu'elles aient cessé de procurer une protection complète.

Conclusions

Il existe assez de données de laboratoire pour établir que le DEET repousse *D. variabilis*, *I. scapularis* et *R. sanguineus*, toutes d'importantes tiques au Canada, cependant il n'existe pas assez de données canadiennes sur la DPT concernant l'efficacité du DEET contre les tiques afin de procéder à une analyse de régression, et il n'existe pas de données canadiennes au champ. On devrait maintenir les allégations selon lesquelles les produits contenant du DEET repoussent les tiques (en général), mais il est impossible d'établir des DPT théoriques avant que d'autres données sur le terrain applicables à la situation canadienne ne soient disponibles.

6.5.5.1.8 Aoûtats (*Acari : trombiculidae*)

Les noms communs acceptés pour les larves hématophages des *Trombiculidae* (acariens) sont « chigger » en anglais et « aoûtat » ou « rouget » en français. Certaines étiquettes bilingues écrivent « chigger » en anglais et « chique » en français. Ce dernier est le nom commun de la puce tropicale *Tunga penetrans*, aussi appelée « chigger » ou « jigger » en anglais. Cette espèce ne se rencontre pas au Canada et rien n'indique que des insectifuges corporels protégeraient les personnes contre celle-ci. C'est pourquoi l'utilisation du nom de « chique » sur les étiquettes françaises doit cesser.

En général, l'efficacité des insectifuges contre les aoûtats a été évaluée par le nombre de larves tombant en état de choc et mourant sur des tissus traités plutôt que par la prévention des morsures sur l'épiderme traité. Des essais au laboratoire d'application de DEET à des tissus contre deux espèces d'aoûtats, *Eutrombicula alfreddugesi* et *E. Splendens*, dont la présence au Canada est établie, ont été passés en revue. Il a fallu moins de 5 minutes pour que des larves d'*E. splendens* placées sur l'épiderme de volontaires traités 4 h plus tôt avec une solution à 5 % de DEET soient dans un état moribond. Du verre ou des tissus traités avec une solution à 15 % de DEET ont repoussé des larves d'*E. alfreddugesi* ou les ont placées rapidement en état de choc. Des dépôts vieux de 46 jours laissés par l'application d'une solution à 100 % de DEET sur du coton ont mis en état de choc des larves d'*E. splendens* en moins de 15 minutes d'exposition. Nous ne possédons aucune donnée sur l'efficacité dans des conditions au champ en contexte canadien.

Conclusions

Les étiquettes de 38 produits contenant du DEET comportent des allégations au sujet de l'efficacité de ces produits contre les aoûtats (tableau 1), même si ce ne sont pas des organismes nuisibles communément trouvés au Canada. Des données établissant l'efficacité au champ du DEET contre ces organismes seraient utiles, mais la petitesse de ces organismes complique la tenue de tels essais. Les données de laboratoire établissant que l'exposition au DEET immobilise les aoûtats constituent des données de remplacement acceptables. Cet usage du DEET peut être conservé.

6.5.5.2 Formulations à « effet prolongé »

Le DEET a été incorporé à des microcapsules, des microparticules et des polymères en formulations destinées à accroître la durée de la protection par réduction des pertes en surface de la peau sous l'effet de l'absorption, de l'évaporation et de l'abrasion. Dans des essais au laboratoire, une formulation à effet prolongé (EP) contenant 33,75 % de DEET a obtenu une DPT supérieure à 600 minutes contre *Aedes aegypti*. Une solution à la même concentration de DEET dans l'alcool aurait une DPT théorique de 398 minutes si on appliquait l'équation logarithmique aux moustiques (tableau 2). Une formulation EP à 33 % de DEET a été homologuée au Canada. Elle a été testée au champ contre les moustiques et les simulies. La DPT moyenne s'élève à 496 minutes contre les moustiques, 102 minutes de plus que la DPT théorique de 394 minutes attendue d'une solution à 33 % de DEET. La DPT moyenne s'est élevée à 462 minutes contre les simulies.

Conclusions

Quant aux produits EP qui sont homologués, les données disponibles sur l'efficacité laisseraient entrevoir une DPT théorique de 8,5 h contre les moustiques.

6.5.5.3 Vêtements traités au DEET[3]

Un gilet à capuchon imprégné de DEET a été homologué au Canada jusqu'en 2000. Il était fabriqué de filet absorbant destiné à être porté par-dessus d'autres vêtements et il était vendu avec une bouteille de DEET de qualité technique non dilué servant à l'imprégnation répétée du gilet par l'utilisateur. L'étiquette laissait entendre qu'il existait une allégation quant à l'efficacité (« Réimprégner au bout de 32 h d'usage ou s'il y a perte d'efficacité »). Cependant, le titulaire d'homologation n'a pas présenté de données sur l'efficacité.

---

3 Aucun traitement de vêtements au DEET est en ce moment homologué. Cependant, puisque de tels produits avaient été jusqu'à tout récemment homologués, une évaluation de l'efficacité est présentée à des fins de complément d'information.

Lors d'essais au laboratoire, des échantillons d'uniformes militaires ou des tissus provenant de chaussettes de coton ont été imprégnés de DEET et testés à différents intervalles après le traitement, en les utilisant pour couvrir les bras ou les jambes de volontaires exposés aux morsures d'arthropodes. Lors de ces essais, le DEET éloignait les femelles *d'Aedes aegypti* pendant 39 jours après l'imprégnation à la dose de 2,2 mg/cm^2, et pendant 46 jours à la dose de 3,5 mg/cm^2. Ces résultats sont remarquables, mais ne sont pas nécessairement de bons indicateurs des durées qu'on obtiendrait au champ.

La recherche documentaire a permis de découvrir seulement quelques essais canadiens au champ portant sur les moustiques et les simulies, la plupart effectués par le ministère de la Défense nationale qui voulait tester des gilets répulsifs destinés au personnel des Forces armées. Les résultats montrent que les gilets en filet récemment imprégnés de 0,25 g DEET/g tissu empêchent plus de 90 % des moustiques et des simulies de se poser sur le tissu lui-même, et une étude signale une réduction de 92 % du nombre de morsures au niveau des parties exposées du visage des sujets. Dans les deux seules études qui ont duré plus d'une journée, celle réalisée en Alaska a mis en évidence une efficacité contre les maringouins supérieure à 95 % 7 jours après l'imprégnation. L'étude de Fort Drum, N.-Y., a montré une efficacité moyenne de 98 % contre les simulies pendant 5 jours successifs de port des gilets. Il existe d'autres rapports faisant état de l'efficacité prolongée des vêtements imprégnés, p. ex., 92 % d'efficacité avec un habit traité au DEET contre les simulies en Russie 19 jours après le traitement.

Conclusions

Il existe assez de données pour confirmer l'allégation selon laquelle les gilets imprégnés de DEET éloignent les moustiques et les simulies, mais pas assez pour confirmer des allégations d'efficacité pour des périodes précises de protection complète. Les gilets ont été imprégnés de DEET de qualité technique non dilué. Puisque les produits contenant plus de 30 % de DEET ne seront plus permis (section 5.3), il faudrait présenter des données établissant l'efficacité des gilets imprégnés avec des solutions à 30 % de DEET ou moins au cas où une entreprise désirerait faire homologuer un tel produit. Compte tenu des résultats présentés, des intervalles entre les traitements devraient être ajoutés aux étiquettes. En outre, il serait utile de disposer de données montrant si les gilets mettent les personnes à l'abri des morsures aux mains et au visage exposés.

6.5.5.4 DEET et agents de protection contre le soleil

Lors d'essais au laboratoire contre *Aedes aegypti*, une application de DEET effectuée 15, 45, 75 ou 105 minutes après celle d'un agent de protection contre le soleil (facteur de protection solaire de 15) sur l'épiderme de personnes a réduit l'efficacité de l'agent de protection contre le soleil de 33,5 % en moyenne (Montemarano, A.D. *et al.*, 1997. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *The Lancet*, **349**: 1670-1671), mais l'application d'un agent de protection contre le soleil avant, au même moment ou après celle de DEET n'a pas réduit l'efficacité du DEET (Murphy, M.E., *et al.*, 2000. The effect on sunscreen on the efficacy of insect repellent : A clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **43**: 219-222). Les résultats de cette dernière étude entrent en contradiction

avec ceux d'une étude non publiée qui a été présentée par un titulaire d'homologation de produits contenant du DEET. Celui-ci avait observé que l'application simultanée d'un agent de protection contre le soleil (FPS 15) et d'une lotion contenant 15 % de DEET sur les bras de volontaires faisait passer la DPT moyenne contre *Aedes aegypti* de 130 à 5 minutes à comparer à la DPT obtenue par la lotion contenant du DEET employée seule.

En 1998, les membres du DEET Joint Venture ont présenté 10 rapports sur l'efficacité des produits contenant du DEET et des agents de protection contre le soleil. Cinq étaient des essais au laboratoire portant sur les moustiques, deux étaient des essais au laboratoire portant sur les tiques, et trois autres essais avaient été réalisés au champ contre les moustiques, les simulies et les brûlots, respectivement. Dans 4 des 5 essais au laboratoire contre les moustiques (*Aedes aegypti*) et dans les deux essais au laboratoire contre *Ixodes scapularis*, la DPT des formulations contenant du DEET et des agents de protection contre le soleil était supérieure à celle des formulations ne contenant que du DEET. Dans des essais au champ avec des produits contenant une solution à 7,5 % de DEET et un agent de protection contre le soleil, la DPT contre les moustiques a été plus brève que la DPT théorique d'une solution à 7,5 % de DEET seulement, mais celles s'appliquant aux simulies et aux brûlots ont dépassé la DPT théorique du DEET seulement. Ces essais révèlent que dans la plupart des cas, les produits contenant du DEET et des agents de protection contre le soleil sont plus efficaces que les produits contenant du DEET seulement. Cependant, il n'existe pas assez de données pour être certain que l'addition d'un agent de protection contre le soleil (plusieurs composés différents sont employés) ne réduirait jamais l'efficacité du DEET.

Conclusion

Il faudra retirer les produits contenant du DEET et des agents de protection contre le soleil à cause des modes d'emploi contradictoires du DEET et des agents de protection contre le soleil (section 5.3). Si la sûreté de ces produits pouvait être démontrée, il faudrait veiller à exiger des données sur l'efficacité spécifiques aux produits à évaluer jusqu'à ce qu'on connaisse mieux l'effet des différents agents de protection contre le soleil sur l'efficacité des insectifuges.

6.5.5.5 Autres noms d'organismes nuisibles sur les étiquettes

On trouve encore les noms d'insectes suivants sur les étiquettes d'une ou de plusieurs PC contenant du DEET, mais aucune donnée ni justification n'ont pu être retracées qui justifieraient leur emploi.

« Gnats » : ce terme est un synonyme archaïque des termes « moustique » ou « simulie » (penser à « buffalo gnat »). Cependant, son emploi sur les étiquettes prête à confusion et son utilisation est redondante lorsque l'étiquette allègue aussi de l'efficacité du produit contre les moustiques et les simulies, comme c'est souvent le cas.

« Sand flies » et « midges » : consulter la section 6.5.5.1.4.

Mouches piquantes, mouches, insectes piquants : Ces termes ont une portée plus vaste que ce que permettent les données sur l'efficacité, peu importe le produit en question, et il faudrait dorénavant interdire leur emploi sur l'étiquette, même si certains utilisateurs des produits peuvent ignorer quel est le type d'insectes qui les importunent, ou qui s'en désintéressent. (En pratique, le fait d'indiquer qu'il s'agit d'un « insectifuge » dans le nom du produit permet déjà à des utilisateurs d'exercer un choix.

Chiques : Consulter la section 6.5.5.1.8

Moucherons : Consulter la section 6.5.5.1.4.

Cousins : Bélisle (1979. *Dictionnaire Nord-Américain de la langue française*) définit le terme de « cousin » comme suit : « Maringouin : Moucheron dont la piqûre est fort incommode ». Le terme de « cousin » pourrait être un synonyme acceptable des termes « moustique » ou « maringouin », équivalents du terme anglais de « mosquito ». Mais il faudrait qu'un seul de ces trois noms soit prédominant sur les étiquettes françaises (les autres étant donnés comme synonymes entre parenthèses).

Conclusion

Tous les noms en vedette paraissant dans la présente section devraient être éliminés des étiquettes de produits contenant du DEET.

6.6 Stratégies de lutte antiparasitaire en vigueur

Les insectifuges corporels, les produits de pulvérisation à la volée, les spirales anti-moustiques pour usages intérieurs ainsi que les brouillards pour l'extérieur sont des produits homologués en vertu de la LPA pour la protection des personnes contre les moustiques et d'autres mouches piquantes. Un certain nombre de produits ont des usages homologués pour le traitement des lieux contre les larves des puces et contre les tiques. Les vêtements (filets enveloppant la tête), les moustiquaires et se livrer à ses activités à des périodes déterminées de façon à éviter de s'exposer aux arthropodes hématophages sont des méthodes non chimiques de protection.

Les produits homologués pour la protection des communautés contre les mouches piquantes comprennent les larvicides (p. ex., organophosphorés, régulateurs de la croissance des insectes et *Bacillus thuringiensis*) contre les larves de moustiques et de simulies, ainsi que les produits de pulvérisation à la volée, les brouillards et les produits de pulvérisation à effet résiduel pour le traitement des lieux (p. ex., pyrèthre et pyréthroïdes synthétiques) principalement contre les moustiques adultes. La modification des habitats pour éliminer les larves de moustiques et de simulies et la gestion des fumiers pour éliminer les mouches piquantes des étables sont des méthodes non chimiques de protection des communautés.

6.7 Stratégies de lutte antiparasitaire de remplacement possibles

Le 1er août 2001, il existait 16 insectifuges corporels homologués ne contenant pas de DEET. Douze d'entre eux contiennent au moins une huile essentielle comme matière active (3 produits contiennent de la citronelle, 1 du citronellal, 1 de l'huile de lavande, 5 des mélanges d'huiles essentielles naturelles ou synthétiques). Ces matières actives sont également soumises à une réévaluation. Quatre insectifuges corporels contenant de l'huile de soya comme matière active ont aussi été homologués au Canada en 2000, mais aucun n'est commercialisé pour l'instant.

Les produits contenant du *p*-menthane-3,8-diol (extrait des feuilles d'eucalyptus à odeur de citronelle) ou des composés de pipéridine comme matières actives sont prometteurs à titre d'insectifuges efficaces contre les moustiques et les simulies. Ils sont mis en marché à l'étranger, mais ne sont pas homologués au Canada.

7.0 Conclusions à portée réglementaire

7.1 DEET

7.1.1 Sûreté

7.1.1.1 Adultes

Les produits contenant du DEET à des concentrations supérieures à 30 % ne pourront plus être homologués compte tenu d'une évaluation des risques sanitaires tenant compte d'une application quotidienne de DEET pendant une période prolongée de temps. En outre, il n'existe pas de données montrant que les produits contenant du DEET en concentration supérieure sont essentiels à la protection contre les arthropodes hématophages. Des recherches démontrent que les produits contenant une faible concentration de DEET sont aussi efficaces que les produits contenant une forte concentration mais qu'ils le sont pendant une période plus courte. Les produits ne contenant pas plus de 30 % de concentration de DEET pourront fournir aux adultes une protection suffisante. (nouvel avis)

7.1.1.2 Enfants

- Enfants de moins de 6 mois
    - NE PAS employer d'insectifuges personnels contenant du DEET sur les petits. (avis inchangé)
- Enfants de 6 mois à 2 ans
    - Lors de situations où il existe un fort risque de complications à la suite d'une piqûre d'insecte, l'application du DEET une seule fois par jour peut être considérée pour ce groupe d'âge.

- Le produit le moins concentré (10 % de DEET ou moins) devraient être utilisé. (nouvel avis)
- Le produit devrait être appliquer de façon restreinte et ne devrait pas être appliquer sur le visage et les mains.
- L'emploi prolongé de ces produits devrait être évité.

- Enfants de 2 à12 ans

  - Le produit le moins concentré (10 % de DEET ou moins) devraient être utilisé.
  - Ne pas appliquer plus de trois fois par jour. (nouvel avis) Ne pas appliquer sur le visage et les mains.
  - L'emploi prolongé de ces produits devrait être évité.

7.1.2 Efficacité

- Il existe assez de données sur les moustiques pour justifier les intervalles entre les applications et les DPT théoriques figurant sur l'étiquette des solutions, des émulsions et des produits sous pression contenant entre 5 % et 30 % de DEET (tableau 2, fig. 1), pourvu que ces formulations soient équivalentes aux produits déjà homologués. On peut estimer les DPT théoriques en consultant la courbe de régression ou en appliquant l'équation. Tout demandeur d'homologation qui souhaiterait alléguer une DPT théorique supérieure devra présenter des données sur l'efficacité spécifiques aux produits à homologuer.

- Il existe assez de données pour confirmer que le DEET repousse les simulies, les brûlots, les mouches à chevreuil, les mouches piquantes des étables et les tiques, mais pas assez pour prévoir la DPT théorique du DEET contre ces organismes. Les données obtenues au laboratoire montrent que l'efficacité du DEET contre les aoûtats est acceptable.

- Il n'existe pas de données établissant que les produits contenant plus de 30 % de DEET sont essentiels à la protection contre quelque arthropode hématophage que ce soit.

- Il n'existe pas assez de données établissant que le DEET est un insectifuge utile contre les puces.

- Certains noms d'organismes nuisibles figurant sur les étiquettes des produits contenant du DEET sont inexacts, ambigus ou faux.

7.2 DEET et produits anti-solaires

Il est généralement recommandé d'appliquer les produits contenant du DEET en quantités modérées tandis qu'il est recommandé d'appliquer les agents de protection contre le soleil en grande quantité et fréquemment. En ce qui concerne les produits contenant du DEET

et des agents de protection contre le soleil, une estimation des risques associés à l'application en grande quantité de ces produits a donné une ME inadéquate pour le DEET. Toutefois, l'utilisation modérée de ces produits ne confère pas une protection suffisante contre le soleil et n'est pas conforme à la monographie de la catégorie 4 de Santé Canada sur les agents de protection contre les coups de soleil (www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/guides/cat4/sunbupro_e.html). Par conséquent, à cause de l'incompatibilité des modes d'application recommandés pour l'un et pour l'autre produit, l'utilisation des produits contenant du DEET et des agents de protection contre le soleil ne pourra plus être homologuée.

8.0 Modification des étiquettes

8.1 Sûreté

Des énoncés uniformisés reflétant ces décisions sont présentées dans l'Annexe I. Il s'agit notamment d'énoncés de mesures de précaution et de premiers soins ainsi que de directives claires sur l'application des produits.

8.2 Efficacité

- Compte tenu de la DPT théorique contre les moustiques, lue sur la courbe de régression à l'heure la plus près, l'intervalle entre les applications successives **doit être** indiqué sur l'étiquette de tous les produits. L'énoncé sera comme suit : « Remettre du produit au bout de *x heures au besoin* », *x* étant la DPT théorique. Les valeurs de la DTP calculées pour les produits contenants de 5 à 30 % de DEET sont présentées à l'Annexe I.

- Une allégation concernant la durée de la protection contre les moustiques, aussi fondée sur l'équation de régression, **peut** aussi figurer sur l'étiquette des produits (optionnel), s'il y a suffisamment d'espace sur l'étiquette. Le cas échéant, cette allégation sera comme suit : « Repousse les moustiques pendant *x* heures. Repousse aussi les simulies, les brûlots, les mouches à chevreuil, les mouches piquantes des étables, les tiques et les aoûtats. » (Tous ces noms sont acceptables.) Des DPT théoriques qui seraient supérieures à la valeur calculée à partir de la courbe de régression s'appliquant aux moustiques, ou à d'autres organismes nuisibles, devront être justifiées par des données sur l'efficacité spécifiques aux produits à homologuer. L'utilisation de données présentées pour l'homologation de produits déjà homologués qui serviraient à étayer des DPT supérieures à celle correspondant à la concentration de DEET à l'étude, devra faire l'objet au cas par cas de discussions entre les demandeurs d'homologation et l'agence.

- Les allégations portant sur l'efficacité contre les puces doivent être supprimées.

- Les noms suivants d'organismes nuisibles, qui sont inexacts, ambigus ou faux, doivent être retirés des étiquettes à moins que les titulaires d'homologation soient en mesure de présenter des arguments valables selon lesquels l'inclusion de ces noms est nécessaire à l'utilisation efficace du produit : « biting flies », «biting insects », « flies », « gnats », «midges », « sand flies » sur les étiquettes anglaises, « chiques », « cousins », « frelons », « insectes piquants », « mites », « moucherons », « mouches piquantes », « mouches des sables », « phlébotomes », « thrips » et « tique brune du chien » sur les étiquettes françaises.

9.0 Lacunes dans les données

9.1 Données sur la chimie

9.1.1 MAQT

- Formule complète de la formulation des produits (FCFP), conformément au tableau 1 de la section 2.12, Dir98-04. La garantie de MAQT correspond à la pureté nominale indiquée.

- Données de validation de la méthode d'analyse utilisée pour la détermination de la matière active.

- Données d'analyse de 5 lots récents de MAQT à 0,1 % de précision, conformément à la section 2.13.3 de la Dir98-04 pour justifier la FCFP révisée.

9.1.2 PC

FCFP de toutes les PC homologuées dont l'homologation sera maintenue, conformément à la section 3.3 de la Dir98-03. La valeur nominale de la matière active mentionnée dans la FCFP révisée doit correspondre à la garantie figurant sur l'étiquette de la PC.

9.2 Données sur l'efficacité et la valeur

Aucune autre donnée sur l'efficacité n'est requise pour l'instant. L'avis A90-01 priait les demandeurs d'homologation de présenter des données confirmant la validité de toutes les utilisations. Certaines (p. ex., contre les puces) ne sont pas validées par les données présentées par les demandeurs d'homologation, ni par la recherche bibliographique, et le DITF a été informé des lacunes dans les données en 1998. Toutes les utilisations qui ne seront pas validées par des données ne figureront plus sur les étiquettes. Les titulaires d'homologation devront présenter de nouvelles demandes accompagnées des données exigées pour que ces utilisations soient de nouveau reconnues.

10.0 Mise en oeuvre

L'ARLA a averti les titulaires d'homologation de préparations commerciales des conclusions et décisions réglementaires décrites dans ce document. Les décisions sont à mettre en oeuvre de la façon suivante :

10.1 Produits déjà existants et contenant plus de 30 % de DEET

La distribution et la vente des produits contenant plus de 30 % de DEET cessera graduellement grâce à un programme volontaire d'abandon des ventes ou de suspension des homologations. Les titulaires d'homologation ont eu le choix de cesser volontairement la vente de ces produits en accord avec l'article 16 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Selon cette cessation volontaire, le produit pourrait être vendu par le titulaire jusqu'au 31 août 2002. Les ventes du produit par les titulaires après le mois d'août 2002 seraient interdites. Les ventes au détail des produits contenant plus de 30 % de DEET pourraient avoir lieu jusqu'au 31 décembre 2004. À ce jour, la plupart des titulaires ont informé l'ARLA de leur intention de cesser la vente des produits contenant plus de 30 % de DEET selon cet échéancier. Lorsqu'un titulaire choisit de ne pas soumettre un avis d'intention de cessation des ventes, une mesure peut être prise en vertu de l'article 20 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires* afin de suspendre l'homologation afférente. Une telle mesure mettrait un terme aux droits du titulaire de vendre le produit à partir de la date de la suspension.

10.2 Produits déjà existants et combinant du DEET et des écrans solaires

La distribution et la vente des produits combinant du DEET et des écrans solaires cessera graduellement grâce à un programme volontaire d'abandon des ventes ou de suspension des homologations. Les titulaires d'homologation ont eu le choix de cesser volontairement la vente de ces produits en accord avec l'article 16 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Selon cette cessation volontaire, le produit pourrait être vendu par le titulaire jusqu'au 31 août 2002. Les ventes du produit par les titulaires après le mois d'août 2002 seraient interdites. Les ventes au détail des produits combinant du DEET et des écrans solaires pourraient avoir lieu jusqu'au 31 décembre 2003. À ce jour, la plupart des titulaires ont informé l'ARLA de leur intention de cesser la vente des produits combinant du DEET et des écrans solaires selon cet échéancier. Lorsqu'un titulaire choisit de ne pas soumettre un avis d'intention de cessation des ventes, une mesure peut être prise en vertu de l'article 20 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires* afin de suspendre l'homologation afférente. Une telle mesure mettrait un terme aux droits du titulaire de vendre le produit à partir de la date de la suspension.

10.3 Produits déjà existants et contenant 30 % ou moins de DEET

Les titulaires d'insectifuges personnels contenant 30 % ou moins de DEET qui désirent maintenir une homologation doivent la modifier selon les nouvelles exigences en matière d'étiquetage (Annexe I). Les produits fabriqués en vue d'une vente en 2003 ou plus tard doivent être étiquetés selon les nouvelles exigences. Les ventes au détail des produits en ce moment déjà étiquetés (c.-à-d., les produits possédant déjà une étiquette) pourraient avoir lieu jusqu'au 31 décembre 2004.

Les titulaires qui ne désirent pas le maintien d'une homologation ont eu le choix de cesser volontairement la vente de ces produits en accord avec l'article 16 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires.* Selon cette cessation volontaire, le produit en ce moment étiqueté pourrait être vendu par le titulaire jusqu'au 31 août 2002. Les ventes des produits étiquetés par les titulaires après le mois d'août 2002 seraient interdites. Les ventes au détail de ces produits pourraient avoir lieu jusqu'au 31 décembre 2004.

À ce jour, la plupart des titulaires ont soit soumis une modification à l'homologation de leur produit contenant 30 % ou moins de DEET, ou ont informé l'ARLA de leur intention de cesser la vente de leur produit.

Lorsque les titulaires d'homologation choisissent de ne pas modifier une homologation ou de ne pas émettre un avis de cessation des ventes tel qu'indiqué ci-haut, une mesure peut être prise en vertu de l'article 20 du Règlement de la *Loi sur les produits antiparasitaires* afin de suspendre l'homologation afférente. Une telle mesure mettrait un terme aux droits des titulaires de vendre leur produit à partir de la date de la suspension.

10.4 Nouveaux produits contenant 30 % ou moins de DEET

L'ARLA est prête à accepter des demandes d'homologation de nouveaux produits contenant du DEET ayant une concentration de 30 % ou moins en autant que les produits soient conformes aux exigences en matière d'étiquetage présentées à l'Annexe I.

Les décisions décrites dans ce document de décision mettent un terme à la réévaluation de l'ARLA des utilisations du DEET dans les insectifuges personnels.

Liste des abréviations

BEPP	Bureau de l'évaluation des produits pharmaceutiques
CAS	Chemical Abstracts Service
CCS	comité consultatif scientifique
C_{max}	concentration plasmatique maximale
CSENO	concentration sans effet nocif observable
DEET	*N,N*-diéthyl-*m*-toluamide, diéthyltoluamide ou DTU
DITF	Deet Issue Task Force
DP	durée prolongée
DPT	durée de protection totale
EPA	Environmental Protection Agency
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FCFP	Formule complète de la formulation des produits
FPS	facteur de protection solaire
h	heures
K_{oe}	coefficient de partage octanol-eau
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m/v	masse/volume
m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marges d'exposition
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques

Annexe I : Énoncés requis sur les étiquettes des préparations commerciales

Étiquette	Tout produit, toute concentration	Produits avec 11-30 % de DEET	Produits avec ≤ 10 % de DEET	Aérosols et produits sous pression
Mode d'emploi	• Appliquer en petite quantité, mais non sous les vêtements et seulement si nécessaire. • Appliquer de nouveau après X heures si nécessaire[4] • Repousse les moustiques (maringouins) pendant X heures[1]. Repousse également les mouches noires (simulies), les brûlots, les mouches à chevreuil (chrypsos, taons), les mouches piquantes des étables, les tiques, les aoûtats (rougets) (n'importe lequel de ces termes est acceptable) OU : Repousse les moustiques (maringouins), les mouches noires (simulies), les brûlots, les mouches à chevreuil (chrypsos, taons), les mouches piquantes des étables, les tiques, les aoûtats (rougets) (n'importe lequel de ces termes est acceptable)[5]			• À APPLIQUER SUR LE VISAGE : Pulvériser sur les mains et appliquer en évitant les yeux et la bouche • Ne pas pulvériser dans des espaces clos.
Précautions	• Éviter tout contact avec les yeux et la bouche (mode d'emploi distinct pour les produits aérosols)	• Ne pas employer chez les enfants âgés de moins de 12 ans	• Superviser les applications chez les enfants • Ne pas employer chez les petits âgés de moins de 6 mois • Chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, ne pas appliquer plus d'une fois par jour. Éviter d'en appliquer sur les mains. • Chez les enfants de 2 à 12 ans, ne pas appliquer plus de 3 fois par jour.	
Premiers soins	• Si les yeux sont atteints : enlever les verres de contact, rincer avec de l'eau pendant 15 minutes. • S'il y a irritation ou apparition d'autres effets nocifs, laver immédiatement avec de l'eau et du savon. Si les symptômes persistent, obtenir de l'aide médicale (apporter l'étiquette du contenant).			S'il y a inhalation du produit : Pratiquer la respiration artificielle, si c'est indiqué. Obtenir de l'aide médicale.

4 Voir le tableau intitulé « Valeurs de la durée de protection totale (DPT) contre les moustiques, calculée pour des produits à 5-30 % de DEET ». Dans une demande présentée à l'ARLA, tout intervalle entre deux applications ou durée de protection différents de ceux spécifiés à l'annexe I doivent être justifiés par des données ou des raisons scientifiques.

5 Dans une demande présentée à l'ARLA, toute utilisation d'un nom d'organisme nuisible sur une étiquette, différent de ceux spécifiés à l'annexe I, doit être justifiée par des données ou des raisons scientifiques.

Durée de protection totale calculée (DPT) pour des valeurs de 5-30 % DEET contre les moustiques (maringouins)

% DEET technique	Durée de protection totale calculée (DPT) en heures
5-6 % DEET	2 heures
7-10 % DEET	3 heures
11-14 % DEET	4 heures
15-21 % DEET	5 heures
22-30 % DEET	6 heures